

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 383

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

STREE Jean-Claude

Né le 27 Aout 1932, à Neuilly-sur-Seine

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1963

EMPLOI DU 4-HYDROXY-BUTYRATE DE SODIUM
EN ANESTHESIE NEURO CHIRURGICALE
A PROPOS DE 1270 CAS

Président : Monsieur J. BAUMANN

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

STREE Jean-Claude

Né le 27 Aout 1932, à Neuilly-sur-Seine

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

EMPLOI DU 4-HYDROXY-BUTYRATE DE SODIUM
EN ANESTHESIE NEURO CHIRURGICALE
A PROPOS DE 1270 CAS

Président :

Monsieur J. BAUMANN

Professeur



EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



Digitized by the Internet Archive
in 2026

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillie (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (N.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DEGOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAR (M.) GARNIER (H.) Cl. de GAUDART d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASSE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	PLAS (F.)	Pathologie exotique	SCHEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDOUX-LEBARD (G.)	Pathologie médicale	ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFFROMM (R.)
Electro-Radiologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICCONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Maladies infectieuses	ALBAHARY (C.)		
Médecine légale	PERTUISSET (B.)		
Médecine du travail	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Neuro-chirurgie			
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) BOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie	RICHOT (P.)
Physiologie		Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumophysiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLIER (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	SARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

que je remercie de leur exemple, ce
témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.

A MA FEMME Jacqueline,

que je remercie de son dévouement.

A MES AMIS Pierre PRADIER,

Jean-Claude DELAPORTE.

A Monsieur le Docteur Jean BAUMANN,
Professeur d'anesthésiologie à la Faculté,
Membre de l'Académie de chirurgie,
Officier de la Légion d'honneur,

qui m'a fait l'honneur d'accepter
de présider cette thèse,
qu'il soit remercié de la confiance
qu'il me témoigne et soit assuré
de ma respectueuse gratitude.

A Mesdames les Docteurs Geneviève LABORIT
Andrée KIND,

qui m'ont guidé dans la découverte
de l'Anesthésiologie et à qui je dois
beaucoup du présent travail.

A Monsieur le Docteur Bernard WEBER,

dont la patience et la disponibilité
me furent précieuses.

A MES MAITRES EN EXTERNAT,

Monsieur le Professeur L. MOREAU,
Monsieur le Docteur R. SAUVAGE,
Monsieur le Professeur J. LEREBoullet,
Monsieur le Professeur MENEGAUX,
Monsieur le Docteur R. HOUDART,

que je remercie de leur enseignement.

INTRODUCTION

Nous avons voulu, dans ce travail, présenter une analyse de la pratique anesthésiologique d'une année dans un service de neuro-chirurgie parisien. Cette analyse rend compte des anesthésies effectuées du 1 novembre 1961 au 31 octobre 1962.

Nous avons ainsi pu colliger 1270 observations qui se répartissent de la façon suivante :

1 - Anesthésies pour examens artériographiques	472
2 - Anesthésies pour chirurgie vertébro-médullaire . . .	144
3 - Anesthésies pour chirurgie cérébrale majeure	247
4 - Anesthésies pour interventions crano-cérébrales diverses	201
5 - Anesthésies pour chirurgie cérébrale d'urgence . . .	164

Nous avons cru devoir isoler à cause des particularités anesthésiques :

6 - Anesthésies des enfants de moins de six ans	42
---	----

Toutes ces anesthésies ont été effectuées par injection intra-veineuse de gamma-hydroxy-butyrate de sodium (4-HB) employé soit seul, soit associé à des neuroplégiques,

des analgésiques majeurs,

des barbituriques enfin.

GENERALITES

C'est au mois de Juin 1960 que paraissait la première note sur les propriétés hypnogènes du 4-hydroxy-butyrate de sodium (GAMMA-OH), qui fit par la suite l'objet d'une communication au Congrès International de Neuro-Psycho-Pharmacologie de Bâle le 7 Juillet 1960. (LABORIT H. et coll.).

Ce corps, synthétisé par H. LABORIT et son équipe à l'hôpital Boucicaut, à partir de la butyrolactone, avait été précédé par l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), dont la formule chimique est très proche. Les propriétés inhibitrices centrales du GABA paraissaient intéressantes mais son emploi clinique était impossible : ce corps ne franchit pas la barrière hémato-méningée. (JOUANY J.M. et coll. 1960).

Le 4-HB présente un coefficient d'activité très large et l'absence de corps cétoniques dans les urines montre qu'il ne subit pas la bêta-oxydation et qu'il pénètre vraisemblablement dans une voie métabolique où il est peut-être utilisé comme précurseur d'un acide aminé possédant des propriétés inhibitrices centrales. (H. LABORIT et coll. 1960 (3)).

La narcose obtenue par le 4-HB se différencie nettement de celles que donnent d'autres drogues (barbituriques), non seulement dans son aspect clinique mais aussi sous l'angle biologique : on ne constate aucune inhibition des processus oxydatifs (pas de diminution de la consommation d'oxygène).

C'est l'absence de toxicité de ce produit, le fait qu'il ne perturbe pas la ventilation aux doses usuelles et permet cependant une adaptation parfaite à la ventilation mécanique, qui l'a fait utiliser à une très grande échelle en neuro-chirurgie où les meilleurs cas sont souvent des malades en mauvais état.

Ce sont les résultats de ces 1270 anesthésies et particulièrement :

- la qualité du sommeil obtenu, sa durée,
- les effets sur la ventilation,

- les répercussions cardiaques,
- les modifications métaboliques enfin,

que nous voudrions étudier dans ce travail, afin de vérifier si les hypothèses biologiques et métaboliques proposées par les chercheurs qui ont découvert le 4-HB se confirment à la lumière de ces analyses cliniques.

oOo

PLAN GENERAL DE L'ETUDE

Le plan que nous avons suivi nous amènera à étudier successivement :

- Des généralités concernant le 4-HB
- Un bref rappel pharmacologique
- Les hypothèses sur le mode d'action
- L'étude des observations présentées
- Les qualités et inconvénients du 4-HB
- La valeur des hypothèses théoriques à la lumière des résultats cliniques
- Les conclusions générales concernant l'emploi du 4-HB en anesthésie

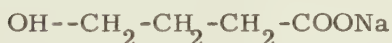
oOo

RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

- Présentation : La seule présentation actuelle du produit est constituée par des ampoules de 10 ml uniquement destinées à l'injection intra-veineuse. Chaque ampoule contient 2,42 g de Gamma-hydroxy-butyrate de sodium, correspondant à 2 g d'acide Gamma-hydroxy-butyrique (GAMMA-OH. L'Equilibre Biologique).

- Propriétés : Le 4-hydroxy-butyrate de sodium (4-HE) est un hydroxy-acide gras de formule simple voisine de celle de l'acide butyrique. A l'état libre l'acide gamma-hydroxy-butyrique n'existe que sous la forme de sa lactone. En solution et à mesure que son pH augmente, l'acide s'équilibre avec sa lactone.

Le sel de sodium a la formule suivante :



Son poids moléculaire est de 126.

Poudre blanche, micro-cristalline, très hygroscopique, de saveur salée, soluble dans l'eau. La solution hydrique est stable. Le pH de la solution à 24,23 % est de 9,50.

Le mélange du 4-HE avec la Prométhazine, la Dextromoramide donne un précipité immédiat. Quant au mélange avec le Pen-thiobarbital, il ne provoque que tardivement un important flocculat.

- Toxicité : Chez la souris la DL 50 est de 1,94 g/kg par voie intra-péritonéale. La posologie moyenne de l'adulte représente seulement 3 % de cette DL 50 (60 mg/kg). Le coefficient thérapeutique est donc particulièrement favorable.

L'administration chez le lapin de doses subléthales permet d'observer un coma avec dépression respiratoire et silence électro-encéphalographique susceptibles de régresser spontanément pour peu que la ventilation soit assistée.

Chez le rat, l'injection quotidienne pendant 70 jours du 1/10^e de la DL 50 ne permet de noter aucune différence avec le lot d'animaux témoins.

- Posologie : Elle varie, comme nous le verrons, chez l'adulte, entre 50 et 70 mg/kg (dose moyenne : 4 g). Chez l'enfant de moins de six ans le sommeil est obtenu avec 90 à 100 mg/kg.

- Action sur le système nerveux central : Le sommeil est obtenu quelques minutes après l'injection intra-veineuse. Ce temps de latence de 5 à 10 minutes semble diminuer avec la dose injectée et la vitesse de l'injection. La durée du sommeil pour des doses moyennes en une seule fois est environ de 2 heures. Le réveil est, le plus souvent, complet, d'emblée, sans nausées, sans désorientation. Mais les caractères de ce sommeil sont un peu particuliers : il s'établit progressivement, commence par un relâchement musculaire, parfois précédé de fasciculations, voire de clonies qui disparaissent avec l'administration d'une dose minime de barbiturique et qu'on évite en adjoignant ce barbiturique à la prémédication. Ce sommeil est assez labile, réversible pour des stimulations fortes. Expérimentalement il est antagonisé par l'adrénaline, favorisé par l'insuline. Il ne s'accompagne pas d'analgésie et peu de protection neuro-végétative. Les tracés E.E.G. l'apparenteraient à un sommeil naturel (rythme lent, synchrone, avec fuseaux). "Les premiers effets semblent s'exercer sur un système thalamo-caudo-cortical dont la dépression est responsable d'une part de l'état de somnolence, d'autre part des libérations somato-végétatives périphériques. A cette action fait progressivement suite une dépression fonctionnelle de l'appareil réticulaire, atteignant de façon précoce les voies réticulo-corticales et de façon plus tardive les voies réticulo-spinales" (SCHNEIDER 1963).

L'ensemble de ces caractéristiques permet déjà de prévoir que le 4-HB seul ne réalisera pas un stade avancé de l'anesthésie chirurgicale classique.

- Action sur la ventilation : Dans les quelques minutes qui suivent l'injection il apparaît une bradypnée constante qui s'accompagne d'une augmentation de l'amplitude aux doses courantes. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est conservée. Il n'y a pas de diminution de la consommation d'oxygène. On observe parfois, surtout en fin d'anesthésie, une respiration de type périodique, plus fréquente chez l'enfant. Il semble bien s'agir de la manifestation extérieure de la dépression des récepteurs sensibles à la distension pulmonaire (HERING-BREUER). Cette perturbation ne nuit pas à l'hématose. Elle aide peut-être à comprendre le mécanisme d'action de la drogue, nous en reparlerons au chapitre métabolique concernant le mode d'action.

Nous nous devons de noter ici la particulière facilité avec laquelle on adapte les malades endormis à la ventilation artificielle, sans l'aide d'aucun curare. L'hypotonie dont nous allons parler rend compte de cette aisance.

- Action sur les muscles striés : Dès avant le sommeil se produit un certain degré de relâchement musculaire. L'hypotonie de la mâchoire est rapide et importante. Celle des muscles glottiques est remarquable, alors que les muscles palpébraux restent toniques. Mais cette diminution du tonus ne ressemble en rien à celle qu'on obtient avec les curares : elle laisse persister la réponse du muscle à l'excitation de son nerf moteur. L'explication s'en trouve encore sans doute au niveau des récepteurs musculaires sensibles à la distension.

- Action sur le système cardio-vasculaire : L'effet le plus notable est l'installation progressive d'une bradycardie. Celle-ci est rarement inquiétante, partiellement corrigible par les vagolytiques, et, fait majeur, ne s'accompagne pas de dépression myocardique. Le débit cardiaque est toujours conservé, les modifications tensionnelles négligeables, la résistance du myocarde à l'anoxie augmentée. Les études électro-cardiographiques objectivent la bradycardie : allongement proportionnel de tous les complexes. Les seules perturbations notables sont celles qui résultent de l'hypokaliémie, portant sur l'onde T, et dont nous reparlerons plus loin.

Certains auteurs signalent de fréquentes hypertensions que nous n'avons jamais retrouvées, si l'on excepte les poussées tensionnelles lors de certaines manoeuvres quand l'analgésie n'est pas correctement assurée.

Signalons enfin que le produit n'est pas irritant veineux, nous n'avons jamais constaté aucun signe d'inflammation locale, veineuse ou périveineuse.

- Action sur le parenchyme hépatique : La toxicité paraît nulle. Les coupes pratiquées à la fin des épreuves de toxicité aiguë et chronique n'ont montré aucune altération cellulaire ou de structure. La clinique confirme ces données : les tests hépatiques pré et post-opératoires sont toujours comparables, aucune insuffisance hépatique n'a été déclenchée ni aggravée par l'anesthésie au 4-HB.

- Action sur le parenchyme rénal : Expérimentalement l'étude histologique des néphrons n'a révélé aucune altération. Cliniquement la sécrétion urinaire est toujours normale.

- Action sur la composition électrolytique du M.E.C. : La modification essentielle est une constante hypokaliémie. Il semble qu'on puisse affirmer qu'elle résulte d'une hyperpolarisation cellulaire (rentrée quelquefois massive du potassium à l'intérieur des cellules). Cette perturbation rend parfaitement compte des troubles métaboliques signalés sur les E.C.G.

- Enfin il nous faut signaler la potentialisation importante que donne le 4-HF à l'action des barbituriques, et à celle des curares.

oOo

HYPOTHESES CONCERNANT LE MODE D'ACTION

Nous rendrons compte ici de deux hypothèses émises par l'équipe de H. LABORIT, la première se situe sur le plan clinique, la seconde au niveau biologique.

1 - C'est le mode d'action de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) qui permet d'entrevoir la façon dont le 4-HB peut agir. L'histoire du GABA commence en 1910, lorsque ACKERMANN et KUTSCHER découvrirent qu'il pouvait être fabriqué par des bactéries. Les études de ELLIOT et FLOREY puis de BAZEMORE (1957) permirent de caractériser le produit, de le cristalliser, d'en définir les propriétés essentielles. Cet acide se trouve à une haute concentration dans le système nerveux des mammifères. L'étude du cerveau adulte montre que les régions diencephaliques en sont les plus riches.

Le matériel d'étude du GABA fut l'organe dit "Stretch-receptor" de l'écrevisse. Cet organe contient deux neurones sensibles à la traction. On a pu constater que le GABA inhibe de façon prédominante la sensibilité de ces "Stretch-receptors". Si le 4-HB se comporte comme le GABA de formule très proche, on peut expliquer ses effets par une action inhibitrice comparable. Nombre d'organes sensoriels du corps humain peuvent en effet, par analogie, être assimilés à des "Stretch-receptors". Dans le poumon, au niveau alvéolaire, où ils sont à l'origine du réflexe de Hering-Breuer ; dans le cœur, au niveau de l'abouchement des grosses veines, où ils sont à l'origine du réflexe de Bainbridge ; dans le muscle enfin, où ils règlent le tonus. La dépression de ces "Stretch-receptors" entraînant le déclenchement d'un train d'influx pour une extension ou une distension plus grande.

On s'explique ainsi :

'1 - La bradypnée avec augmentation de l'amplitude par dépression du réflexe de Hering-Breuer (réponse à la distension alvéolaire)

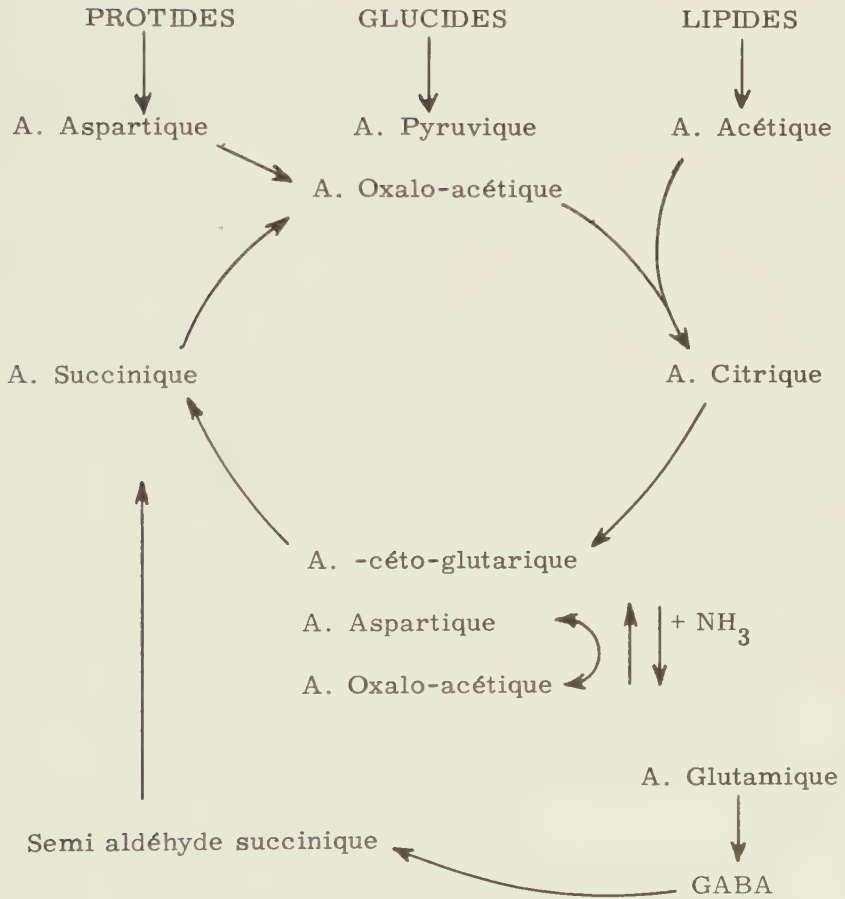
2 - La bradycardie avec un débit cardiaque conservé par dépression du réflexe de Bainbridge.

3 - Le relâchement musculaire malgré une plaque motrice intacte (fuseaux neuro-musculaires)

4 - Le type de sommeil enfin puisqu'il débute par une diminution des influx d'origine périphérique, facteurs essentiels de vigilance.

2 - La seconde hypothèse s'insère dans un cadre plus général, biologique : une conception d'ensemble des mécanismes de la veille et du sommeil, du catabolisme et de l'anabolisme, postule qu'il existe à l'état normal un équilibre entre les deux grandes voies de dégradation du glucose. La première, la plus connue, se fait en deux étapes : anaérobie du glucose-6-phosphate à l'acide pyruvique, aérobie ensuite, menant par le cycle de KREBS jusqu'à l'oxygène accepteur terminal. C'est la voie dite d'EMEDEN-MEYERHOF-KREBS. La seconde, uniquement aérobie, va du glucose-6-phosphate aux molécules lipidiques ou jusqu'à des molécules complexes comme les acides nucléiques. On la nomme voie des pentoses ou de DICKENS-WARBURG-LIPPMANN. La première libère de l'énergie immédiatement utilisable, c'est la voie de l'activité, de la réaction au milieu. La seconde emmagasine de l'énergie secondairement disponible, ce serait la voie du sommeil, de l'anabolisme. Le 4-HB, en fournissant un matériel de type lipidique orienterait les métabolismes vers cette voie des pentoses.

PLACE DU "GABA" DANS LE CYCLE
DE KREBS



ETUDE CLINIQUE DES ANESTHESIES PRATIQUES

Etant donné les principales caractéristiques pharmacologiques du produit, le peu d'effet analgésique, on est dans l'obligation de lui adjoindre pour obtenir une anesthésie de type chirurgical :

- une prémédication soigneuse
- une neuroplégie protectrice
- une analgésie efficace.

LA PREMEDICATION

Elle nous a toujours parue indispensable, tant par son rôle protecteur qu'à cause de la potentialisation anesthésique qu'elle donne.

Cette prémédication, chaque fois que cela est possible est effectuée par voie intra-musculaire, une heure avant l'intervention. Elle est fonction, dans sa composition, de l'âge du malade, de son poids et de son état, mais aussi de la nature et de la longueur de l'intervention.

Elle comprend toujours, à des doses variables :

- Un antihistaminique ou neuroplégique (prométhazine, lévopromazine, chlorpromazine).
- Un analgésique (péthidine ou dextromoramide)
- Un barbiturique (mébubarbital).

Dans les cas urgents cette prémédication est donnée par voie intra-veineuse quelques minutes avant l'induction de l'anesthésie.

ANESTHESIES POUR DES EXAMENS RADIOLOGIQUES

472 cas

Il s'agit le plus souvent d'examens urgents pour des malades dans un état précaire (traumatisés graves, comateux). L'artériographie carotidienne uni ou bilatérale s'impose dans un but diagnostique et d'indication opératoire.

La prémédication est donnée assez fréquemment par voie veineuse : injection lente, en deux fois, d'un mélange de 25 mg de prométhazine et de 50 mg de péthidine.

L'anesthésie fut obtenue de deux façons différentes : soit par l'injection d'un mélange de 2 g de 4-HB avec 0,50 g de penthiobarbital (la moitié de ces doses environ à l'induction), soit par l'injection de 4-HB seul. L'intérêt de la première méthode est d'obtenir un sommeil immédiat qui permet aux opérateurs d'intervenir rapidement, son inconvénient est la dépression respiratoire due au barbiturique.

La position standard est le décubitus dorsal, tête défléchie au maximum. On met en place une canule de Guedel, toujours bien tolérée. L'assistance respiratoire n'est que rarement nécessaire, elle se fait avec un mélange à parties égales d'oxygène et de protoxyde d'azote.

La surveillance du pouls et de la tension artérielle n'ont jamais permis de noter de modifications inquiétantes.

La durée de ces examens est extrêmement variable, allant d'une demi-heure à plus d'une heure. Pour cette raison nous n'avons pas tenté d'établir les doses moyennes d'anesthésiques consommés par les patients.

Le réveil est obtenu une demi-heure environ après la dernière injection, il est complet d'emblée si le malade était conscient auparavant.

Pour l'encéphalographie gazeuse qui nécessite des positions variées et souvent inconfortables, l'intubation est commode. Elle se fait grâce à un curare d'action fugace. Le malade reprend spontanément sa ventilation après quelques minutes et supporte la sonde malgré une anesthésie légère et l'absence de curarisation.

Chez l'enfant (54 cas) le 4-HB seul est toujours employé à la dose de 1 g pour 10 kg de poids corporel, on obtient ainsi, avec une particulière facilité, une anesthésie de bonne qualité qu'on n'est

que rarement obligé d'approfondir avec d'autres drogues.

Nous n'avons pas observé de manifestations secondaires désagréables après des anesthésies de ce type.

oOo

ANESTHESIE POUR LA CHIRURGIE VERTEBRO-MEDULLAIRE

144 cas

Il s'agit dans la majorité des cas (130) d'interventions pour une hernie discale, le plus souvent lombaire. (118). Les autres cas sont des tumeurs médullaires (8) et des interventions pour radicotomie (6).

AGE DES MALADES : Les âges extrêmes de ces patients sont de 16 et 74 ans.

de 10 à 20 ans.....	1 cas
de 20 à 30 ans	19 cas
de 30 à 40 ans	74 cas
de 40 à 50 ans	22 cas
de 50 à 60 ans	18 cas
de 60 à 70 ans	7 cas
de 70 à 80 ans	3 cas

La moyenne d'âge est de 38 ans. On voit qu'il s'agit de malades jeunes, en bon état général et la plupart du temps sans tare physique.

DUREE DES INTERVENTIONS : On a tenu compte dans le calcul de la durée du temps nécessaire à la mise en place du malade sur la table d'opération (environ un quart d'heure).

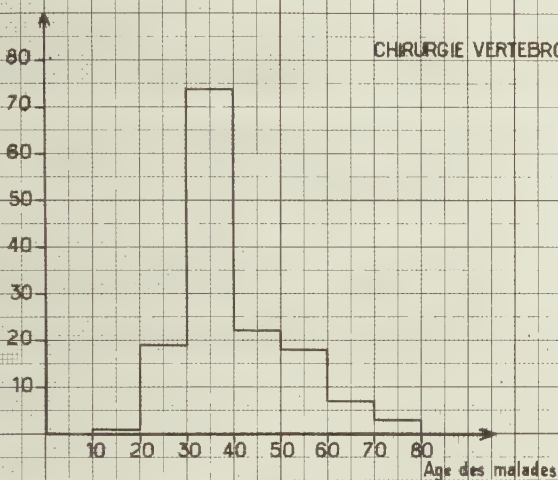
entre 1/2 et 1 heure	18
entre 1 et 1 1/2	52
entre 1 1/2 et 2	35
entre 2 et 2 1/2	21
entre 2 1/2 et 3	9
entre 3 et 3 1/2	8
entre 3 1/2 et 4 heures	1

La durée moyenne s'établit ainsi à 1 h 30 environ.

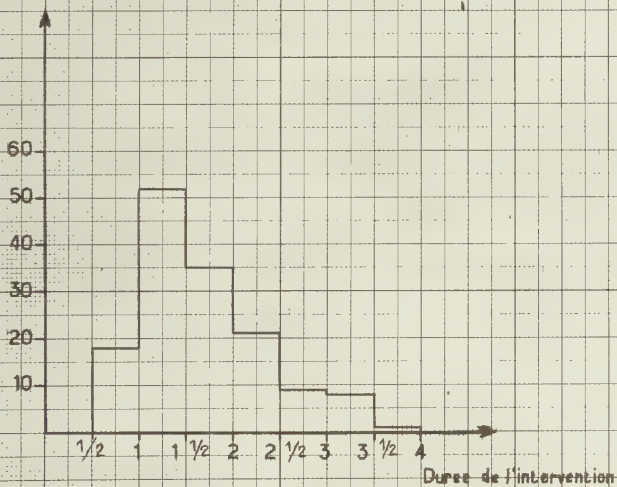
POSITION DES MALADES : Elle mérite quelques commentaires position gènupectorale forcée de façon à bien dégager les apophyses épineuses. Dans ces conditions la ventilation a toutes les chances d'être gênée pour peu que s'y ajoute une dépression respiratoire anesthésique.

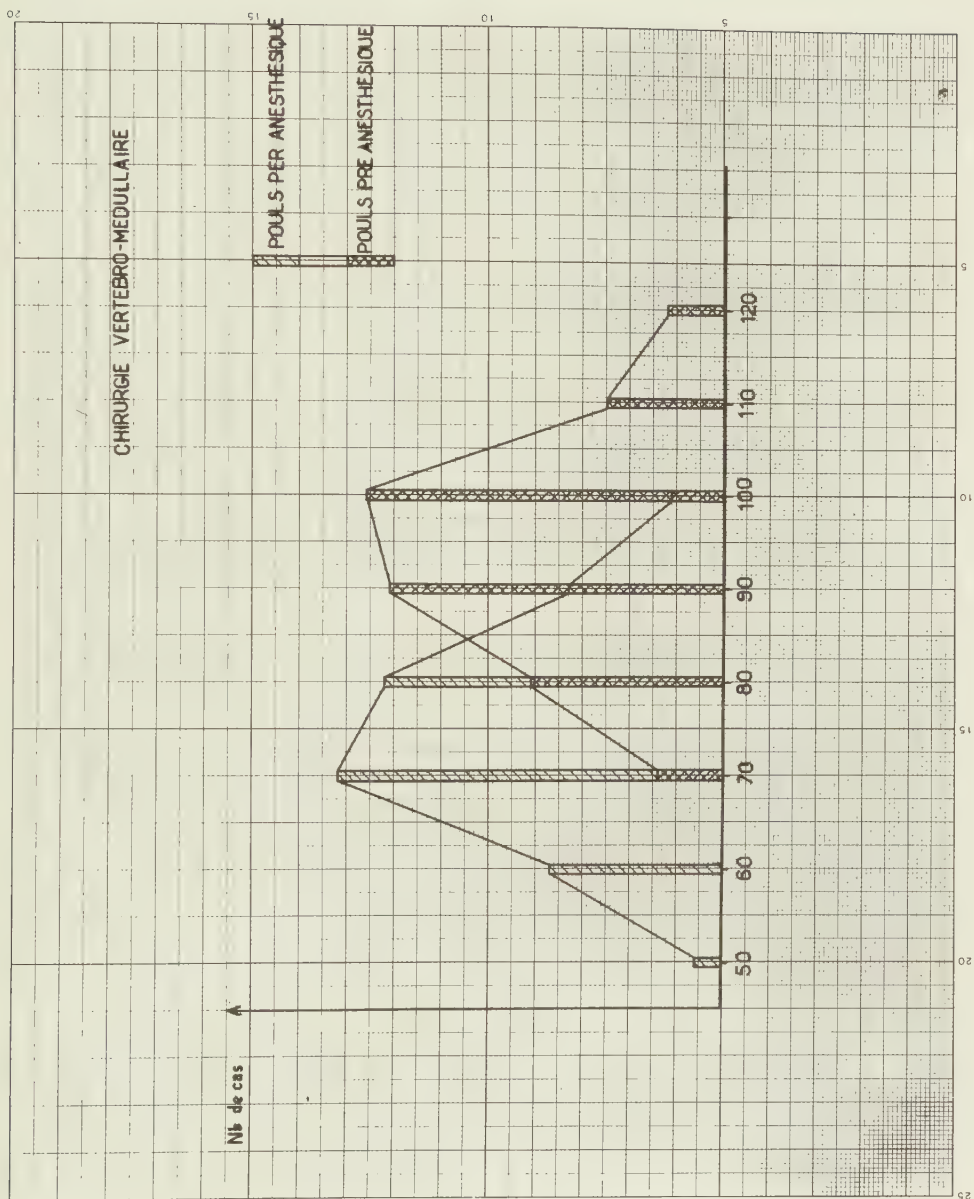
Nb de cas

CHIRURGIE VERTEBRO-MEDULLAIRE



Nb de cas





TECHNIQUE : Mise en place dès l'arrivée du malade en salle d'opération d'une perfusion de soluté glucosé hypertonique à 15 %, insuliné, 500 ml dans lesquels on ajoute 250 mg de Diéthazine et 80 cg de Lignocaine, dont on passe un quart environ avant l'induction. Celle-ci est réalisée grâce à un mélange de 2 g de 4-HB avec 50 cg de Penthiobarbital, dont on injecte la moitié. Le sommeil immédiat s'approfondit progressivement. Dès que la narcose paraît suffisante, au besoin après ré-injection du mélange on pratique l'intubation avec une sonde "armée". La curarisation est obtenue avec 50 mg de Chlorure de Succicarium. La sonde d'intubation sera ensuite supportée sans approfondissement excessif de la narcose ni curarisation supplémentaire.

Aussitôt que la ventilation spontanée reprend le malade est mis en position sur la table, fixé dans cette position. La respiration se fait à travers une valve de Digby-Leigh qu'on alimente avec un mélange à 50 % d'oxygène et de protoxyde d'azote.

Si, durant l'intervention, l'analgésie paraît insuffisante on la renforce avec 1 ou 2 mg de Dextromoramide. Sinon l'anesthésie est entretenue avec le reste du mélange employé à l'induction. Au reste, il y a peu de temps douloureux ou réflexogènes si l'on excepte l'incision et la fermeture du plan cutané, l'anesthésie peut donc rester légère.

Aucune assistance respiratoire n'est nécessaire dans la majorité des cas. La tension artérielle, régulièrement surveillée, ne montre jamais de modifications notables. La compensation des pertes sanguines se fait au prorata des déperditions. Dans 10 % des cas un flacon de 400 ml de sang conservé dut être perfusé.

Le seul fait particulier est l'installation d'une certaine bradycardie, moins accentuée que lorsque le 4-HB est employé seul, et dont le graphique rend compte. Nous y avons représenté le pouls à l'arrivée en salle et celui qui est compté vingt minutes après l'induction.

Aucun accident grave dans cette série si l'on excepte une hémorragie brutale qui entraîna une chute tensionnelle de 14 à 7 pendant quelques minutes et nécessita huit flacons de sang passés rapidement. Les suites opératoires de ce malade furent simples, sans signe de lésion rénale.

Nous présenterons, pour terminer, une observation qui nous paraît typique. Monsieur Marcel S... 37 ans est atteint depuis quatre mois d'une sciatique droite. Aucun antécédent pathologique si l'on excepte une appendicectomie en 1952 et l'habitude de fumer un paquet de cigarettes par jour.

Le 12.4.62 intervention sur une hernie discale L4-L5. Prémédication à 8 heures par Prométhazine 50 mg, Péthidine 100 mg. Arrivée en salle d'opération à 9 heures. Pouls 100, Tension artérielle 14-8. Pose d'une perfusion de soluté glucosé 15 % contenant 20 unités d'insuline, 250 mg de Diéthazine, 80 cg de Lignocaine.

Induction à 9 h 15 avec 2 g de 4-HB et 50 cg de Penthiobarbital en deux fois. Intubation cinq minutes après avec 50 mg de Chlorure de Succicarium. Sonde à ballonnet n°38.

Légère chute tensionnelle au moment de la mise en position sur la table. Ventilation spontanée suffisante (6,51). Réaction à l'incision cutanée : accélération de la perfusion et injection de 2 mg de Pyrrolamidol.

Bradycardie progressive jusqu'à 72. Arrêt de la perfusion à la fermeture du plan cutané. Pertes sanguines négligeables. Réflexes dès la mise en décubitus dorsal. Extubation après quelques secousses de toux. Retour en salle après réveil complet.

Doses totales reçues pour 50 minutes :

2 grammes de 4-HB
 50 cg de Penthiobarbital
 2 mg de Pyrrolamidol
 125 mg de Diéthazine
 40 cg de Lignocaine

M^r S..... MARCEL 37 ANS

Date : 12.4.62

Opérateur : D^r LE BESNERAIS

Anesthésiste : D^r G. LABORIT. Réanimateur :

Opération :

Diagnostic opératoire : HERNIE DISCALE L4-L5.

Anesthésie :

Appareil : DIGBY-LEIGH

Technique :

9h

10h

2

3

8 -OH
PALFIUM
Pentothal
Curarissant SUCCI

DOSE TOTALE

2g
2mg
50mg
50mg

250 ml

TECHNIQUE

Masque.
Sonde orotrach.
" nasotrach.
" dr. g.
Ballonnet
Tamponnement.

INCIDENTS

Toux, Vomissement, Mucus, Obstruc. resp. Apnée, Dépression respiratoire, Laryngospasme, Bronchospasme, Salinisme, Hémorragie, Convul. Arythmie, Arrêt circulat. Fibrillation.

RÉVEIL

Réflexes sur tab. : oui/non.
Réveil sur table : oui/non.
Excitation, Vomissements.
Obstruc. resp. Aspiration.
Choc post-opératoire : oui/non

T.A.

Pouls

Durée

INDUCTION
INTUBATION
INCISION

FERMETURE
EXTUBATION
EN SALLE

Resp. (Sp. Ass. Cont.)

Vol. perte de sang ..

Vol. perfusion

Anesthés. bonne : oui/non. Induct. bonne : oui/non.

Observations
diverses :

ANESTHESIE POUR UNE CHIRURGIE CEREbraLE

MAJEURE

247 cas

Nous abordons, avec ce chapitre, la partie la plus intéressante de ce travail car consacrée à des interventions toujours longues, souvent hémorragiques, parfois choquantes, sur des malades âgés, en mauvais état physique. Le problème est d'assurer à ces patients une anesthésie confortable, aussi peu toxique que possible, préservant au maximum les fonctions respiratoire et cardiaque.

L'indication opératoire était :

Gliomes	84
Méningiomes	56
Tumeurs diverses	38
Métastases	36
Angiomes	20
Tumeurs cérébelleuses	13

AGE DES MALADES : Les âges extrêmes sont de 7 et 76 ans. Les enfants de moins de six ans feront, à cause des particularités anesthésiques, l'objet d'un chapitre spécial.

de 6 à 10 ans.....	4 cas
de 10 à 20 ans	6 cas
de 20 à 30 ans	11 cas
de 30 à 40 ans	35 cas
de 40 à 50 ans	57 cas
de 50 à 60 ans	65 cas
de 60 à 70 ans	55 cas
de 70 à 80 ans	14 cas

La moyenne d'âge est de 53 ans. La majorité des malades a plus de 40 ans.

DUREE DES INTERVENTIONS : La durée moyenne des interventions est assez longue et se situe aux environs de 2 h 45.

6 interventions de durée inférieure à 1 h

45 entre 1 et 2 heures

102 entre 2 et 3 heures

73 entre 3 et 4 heures

19 entre 4 et 5 heures

3 entre 5 et 6 heures

TECHNIQUE : La prémédication dépend en grande partie de l'état de conscience du malade. Les comateux ne reçoivent, comme prémédication, que la perfusion intra-veineuse placée au début de l'intervention. Les autres reçoivent le plus souvent :

Lévopromazine 25 mg

Péthidine 100 mg

Mébubarbital 120 mg

Les sujets particulièrement résistants reçoivent de plus 25 mg de chlorpromazine.

Dès l'arrivée en salle pose d'une perfusion de soluté glucosé à 15 % contenant :

Insuline 20 unités

Lévopromazine 25 mg

Lignocafne 80 cg

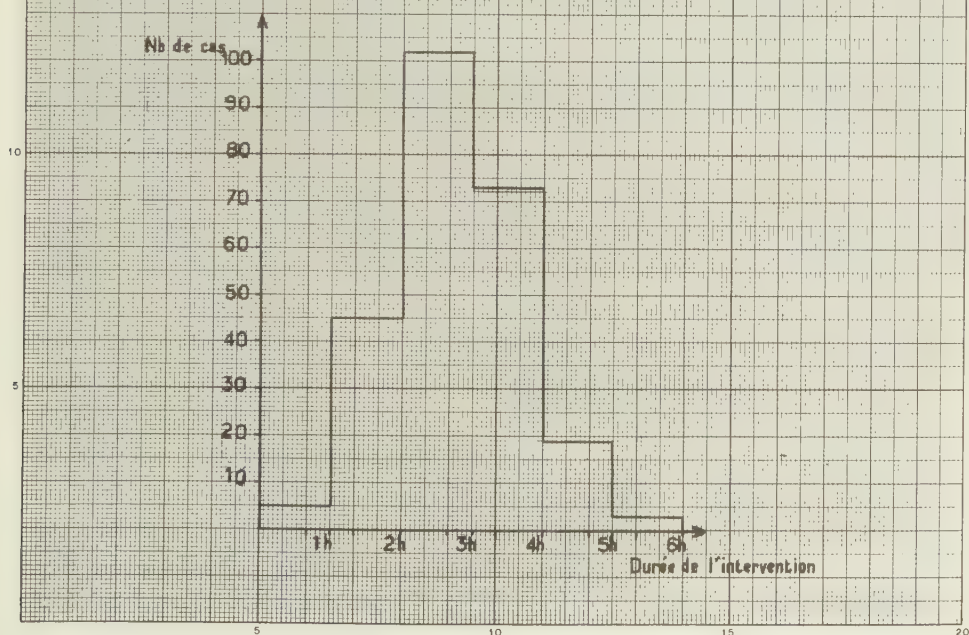
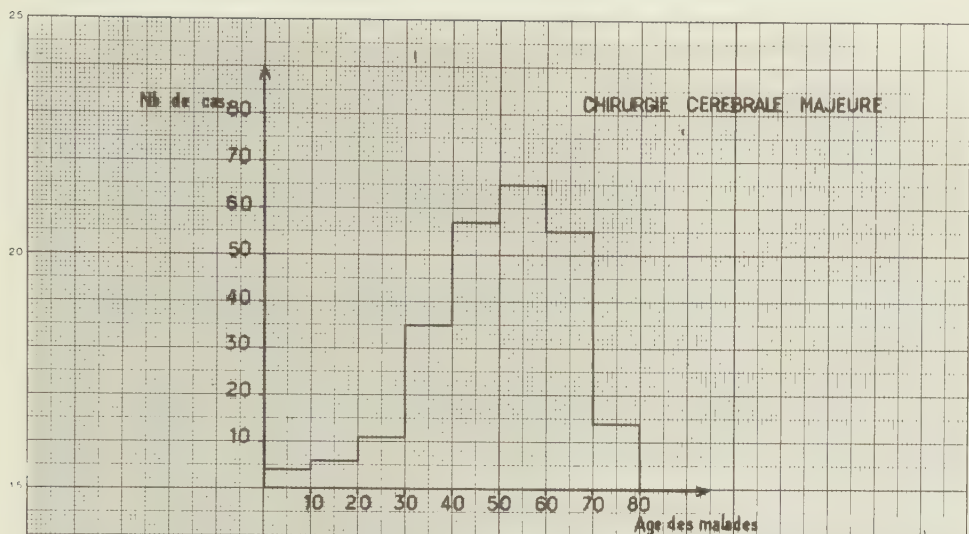
Potassium 20 mEq sous forme de Lactate.

Ce sel de potassium est ajouté de façon systématique lorsque l'anesthésie allie le 4-HB à la neuroplégie pour parer à l'hypokaliémie qu'engendre cette association.

L'injection de 4-HB (2, 4 ou 6 g) par fractions de 2 g se fait alors et on attend une dizaine de minutes pour que le sommeil qui s'installe progressivement atteigne une profondeur suffisante. On met à profit ce temps de latence pour réaliser une anesthésie locale du larynx qui permettra l'intubation sans curarisation.

Dans quelques cas l'hypotonie et l'aréflexie obtenues avec le seul 4-HB permettent l'intubation sans adjuvant de quelque nature que ce soit.

Dans d'autres cas, au contraire, quand l'urgence de l'intervention le réclame ou l'impatience des opérateurs, l'injection de 10 cg de Penthiobarbital suivant celle de 4 g de 4-HB permettent l'approfondissement immédiat de la narcose. L'intubation est alors réalisée grâce à la curarisation fugace que donne le Chlorure de Succincurarium.



Lorsque la prémédication ne comprend pas de barbiturique il n'est pas rare de voir se produire des secousses cloniques ou de fines trémulations des muscles du visage, voire des membres à la suite de l'injection de 4-HB. Celles-ci cèdent spontanément après quelques instants ou plus rapidement grâce à 10 cg de Penthiobarbital.

Aussitôt l'intubation réalisée avec une sonde dont le ballonnet est gonflé pour assurer une étanchéité trachéale satisfaisante le malade est mis sous respirateur artificiel. Cette application systématique pour les interventions de longue durée offre dans le cadre de la neuro-chirurgie plusieurs avantages :

- Possibilité de surveillance de la ventilation à distance, le champ opératoire masquant complètement le visage de l'opéré et le rendant inaccessible.

- Sécurité d'une parfaite hématose à la condition d'une surveillance rigoureuse des variables de l'appareil.

- Et enfin entretien facilité de la narcose.

Le 4-HB est, pour ce conditionnement à la ventilation artificielle, un auxiliaire précieux car il permet une adaptation aisée du malade grâce à l'hypotonie musculaire qu'il engendre. Jamais nous n'avons rencontré de sujet dont les résistances internes, après injection de 4-HB, justifient la poursuite d'une curarisation à effet prolongé.

Dans tous les cas nous sommes certains que si l'appareil vient à faire défaut, la ventilation spontanée reprendra en quelques instants (15" à 1'30").

Deux appareils sont utilisés suivant les cas :

ENGSTROM réservé aux malades difficiles, obèses, emphysémateux, insuffisants respiratoires chroniques ; R.P.R. pour les patients sans tare respiratoire.

Les gaz utilisés sont l'oxygène et le protoxyde d'azote généralement mélangés à 50 %.

Ne pouvant jamais être suivie sur les signes oculaires la qualité de l'anesthésie est appréciée sur :

- le pouls
- la tension artérielle
- la résistance à l'insufflation (en cm d'eau)
- la coloration des téguments

- les mouvements spontanés enfin ...

La narcose est, durant l'intervention, réglée avec :

La perfusion de neuroplégiques

La ventilation apportant du protoxyde

Le pyrrolamidol quand l'analgésie paraît insuffisante

Le 4-HB enfin dont la durée d'action est, aux doses moyennes, de 1 h 1/2 à 2 h. On procède, au delà de ces limites, à la ré-injection de fractions de 2 g autant qu'il est nécessaire. Des doses totales de 8 ou 10 grammes ont toujours été bien tolérées.

Le flacon de soluté glucosé contenant lévopromazine et lignocafne passe en deux à trois heures. Il est suivi, si l'intervention se prolonge, d'un autre contenant seulement 80 cg de lignocafne.

C'est ainsi que si l'on établit, en fonction de la durée un schéma des doses moyennes reçues, on constate les consommations suivantes :

	4-HB	Penthio.	Dextromor.	Levoprom.	Lignocafne
Entre 1 h et 2 h	4 g	10 cg	1,5 mg	12,5 mg	40 cg
Entre 2 h et 3 h	4 g	20 cg	2,5 mg	25 mg	80 cg
Entre 3 h et 4 h	4 g + 2 g	20 cg	3,5 mg	25 mg	120 cg
Entre 4 h et 5 h	4 g + 2 g	30 cg	4,5 mg	25 mg	160 cg

On peut voir sur ce tableau qui représente les doses "moyennes" que la ré-injection de 4-HB est rarement nécessaire avant la troisième heure, que les doses de penthiobarbital sont minimes, que nous ne dépassons pas la dose de 25 mg de lévopromazine mais que par contre la lignocafne est perfusée à raison de 40 cg par heure. Nous nous abstenons de ré-injection de dextromoramide 1/2 heure avant la fermeture environ, craignant l'effet dépresseur respiratoire prolongé de cette drogue, et lui préférant alors les doses minimales de barbiturique plus rapidement éliminées.

La compensation des pertes sanguines est aussi rigoureuse que possible. La moyenne des quantités de sang perfusé pendant les interventions est, pour cette catégorie de malades, de 2 flacons de sang conservé, soit 800 ml.

Au total, de cette façon, nous obtenons des anesthésies assez légères, peu toxiques, au cours desquelles nous recherchons une certaine hypotension réalisée par la perfusion de lévopromazine et de lignocaine. Les chiffres tensionnels des opérés décroissent généralement de 3 à 4 cm de mercure pendant l'intervention. Cette hypotension modérée, associée à l'hyperventilation facilement obtenue grâce au respirateur mécanique, diminue de façon considérable l'oedème cérébral fréquent, si gênant pour les opérateurs. Par ailleurs la bradycardie, déjà signalée au chapitre pharmacologique, s'installe progressivement elle est maximum en 20 minutes environ et le schéma ci-contre en rend compte. Deux fois nous fûmes inquiétés par un rythme cardiaque particulièrement lent (42 et 45) dans les deux cas il s'agissait de malades âgés (68 et 70 ans) et l'injection de vagolytiques (atropine) et une lutte renforcée contre l'hypokaliémie (lactate de potassium) ont permis le rétablissement d'un rythme cardiaque plus normal (60 et 65). Dans la plupart des cas ce ralentissement est modéré, accompagné d'un bon remplissage capillaire, sans trouble à l'E.C.G.

RISQUES ET ACCIDENTS OPERATOIRES : Le risque est limité le plus souvent, aux hémorragies importantes, survenant brutalement, qui nous font installer presque systématiquement un perfuseur rapide de Jouvet dans une veine de fort calibre.

C'est seulement lorsque les centres d'encéphaliques ou bulbaires sont abordés qu'on risque de voir se produire les troubles brutaux du rythme cardiaque, les collapsus tensionnels contre lesquels il est si difficile de lutter.

Il nous faut parler ici d'un accident mortel per-opératoire, le seul que nous ayons à déplorer durant cette année. Madame B... Madeleine, 57 ans, entre dans le service le 17.6.62 en état de mal épileptique. Calmée dans les heures qui suivent par une perfusion de S.C.T.Z., elle reprend conscience progressivement. Ces troubles remontent à quelques jours. Rien de notable dans les antécédents. La malade pèse 80 kg pour une taille de 1,55 m. L'artériographie faite le lendemain sous A.G. confirme la présence d'un volumineux méningiome parasagittal. Les examens de laboratoire sont normaux, seule l'urée est subnormale à 0,50 g, l'E.C.G. ne révèle rien de pathologique.

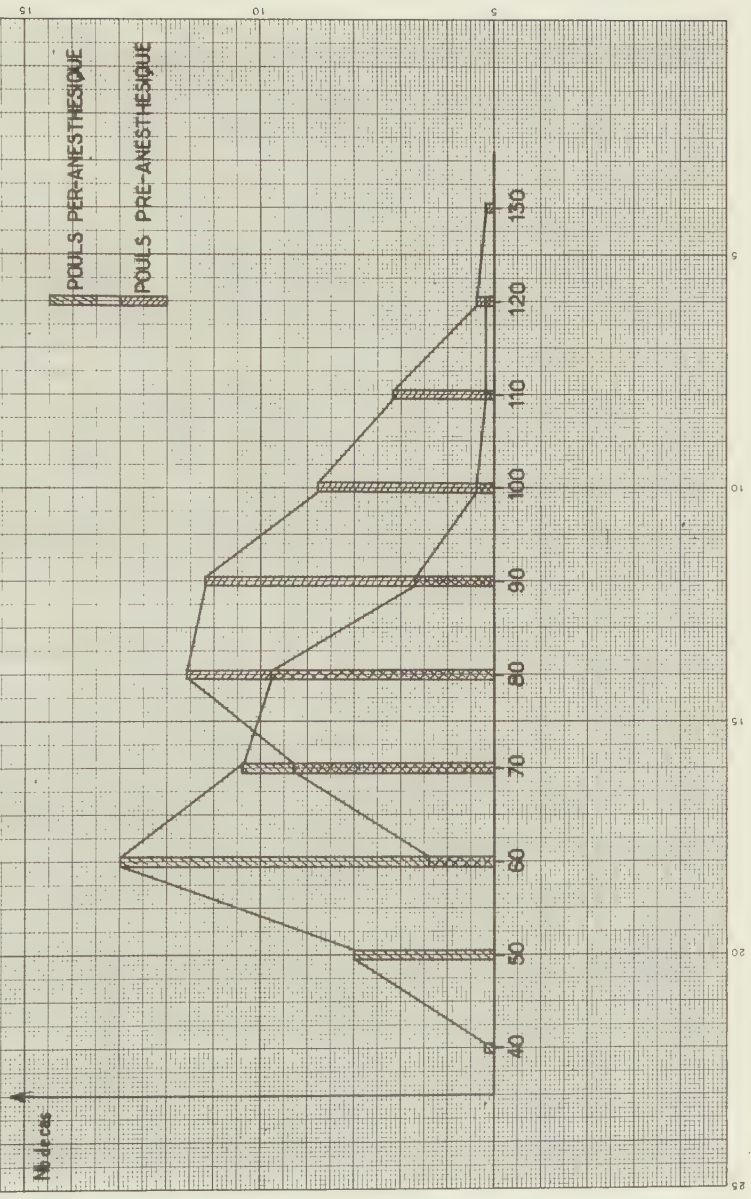
Le 19.6.62 Intervention

8 h 30 - Prémédication : lévopromazine 25 mg, péthidine 100 mg, mébubarbital 120 mg.

- 9 h 30 - Arrivée en salle, consciente. Pouls 80, Tension 10/7
Mise en place de la perfusion habituelle.
Injection de 4 g de 4-HB. L'anesthésie obtenue en dix minutes reste assez légère, la tension est stable à 11/7, le pouls à 78.
- 9 h 40 - Intubation après 20 cg de penthiobarbital et 50 mg de succicurarium.
Mise sous Engström immédiate. Conditionnement facile à la ventilation artificielle.
- 9 h 45 - Début de l'intervention. L'anesthésie paraissant trop légère encore, on injecte 2 mg de pyrrolamidol.
- 10 h - Hémorragie importante dès la levée du volet osseux et l'incision de la dure-mère. On met en route une transfusion accélérée avec le Jouvelet. Dans les minutes qui suivent la tension chute (7 max.). On interrompt la perfusion de neuroplégiques qu'on remplace par un soluté glucosé à 30 % contenant 30 unités d'insuline et 2 g de chlorure de calcium.
- 10 h 15 - La tension devient imprenable, le pouls incomptable, filant. L'accélération de la transfusion ramène une tension à 9/6 et un pouls à 75.
- 10 h 30 - Alors que le saignement est moins abondant, nouvelle chute tensionnelle (5) tachycardie à 100. Reprise de la transfusion rapide et mise en route d'un deuxième flacon de soluté glucosé à 30 % contenant 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, 3 g de chlorure de calcium et 20 mEq de potassium. La tension se stabilise à 7,5 et le pouls à 85. La malade devient plus rose, son remplissage capillaire meilleur, la pupille est restée en myosis.
- 10 h 45 - Des signes d'allègement de la narcose font ré-injecter 1,5 mg de pyrrolamidol et 2 g de 4-HB.
- 11 h 15 - Effondrement tension brutal et inefficacité cardiaque. Le massage cardiaque externe aussitôt entrepris ne donne, après une demi-heure, aucun résultat. La mydriase apparaît vers 11 h 30.

Au total, mort subite 1 h 1/2 après le début de l'intervention alors que la malade, pâle et résistante aux anesthésiques a reçu :
4 + 2 grammes de 4-HB.
20 centigrammes de penthiobarbital
50 milligrammes de succicurarium
3,5 milligrammes de pyrrolamidol

CHIRURGIE CÉRÉBRALE MAJEURE



12,5 milligrammes de lévopromazine
40 centigrammes de lignocafne

Les causes de cet exitus brutal, survenant après deux chutes tensionnelles liées à une hémorragie massive, incontrôlable, ne nous apparaissent pas clairement. Une discussion serrée avec les opérateurs n'a abouti à aucune conclusion certaine. Le surdosage peut être éliminé étant donné l'impression de légèreté qu'a toujours donné l'anesthésie. L'hémorragie fut compensée au plus juste : 10 flacons de sang conservé isogroupe (A+) pour quatre litres dans l'aspirateur.

Malgré son peu de clarté, nous tenions à faire état de cet accident dramatique. Le champ des hypothèses est large pour fournir une explication plus ou moins satisfaisante à cet exitus. Il semble néanmoins qu'on puisse le tenir pour une mort anesthésique ; c'est pourquoi nous le rapportons.

SUITES OPERATOIRES : Elles sont liées plus à la nature des lésions découvertes, à l'importance physiologique des régions atteintes qu'à l'anesthésie proprement dite. Dans les meilleurs cas, quand l'excérèse a pu être complète, que le déficit neurologique est minime, la conscience réapparaît sitôt après la fin de l'intervention. Le malade sera perfusé avec un soluté énergétique, polyionique jusqu'à la reprise du transit qui survient généralement le deuxième jour ; une alimentation normale est alors progressivement instituée. Dans d'autres cas, au contraire, on opérât un malade comateux et, soit à cause de l'étendue ou du siège des lésions, soit que l'intervention n'ait pu être complètement efficace, on n'attend pas un retour immédiat à la conscience. Il est fréquent alors que dans les heures ou les jours qui suivent des troubles respiratoires divers (hyperpnée, encombrement, oedème ou sub-oedème, toutes causes d'hypoxie) obligent à la trachéotomie voire au maintien de la ventilation mécanique. Dès lors on peut schématiser deux évolutions : ou la conscience va progressivement s'éclaircir et grâce à l'aide respiratoire, à la réanimation endoveineuse, aux soins locaux, le malade va passer le cap difficile des premiers jours, une alimentation par sonde gastrique de drip-feeding viendra prendre le relais des perfusions menant le malade vers la guérison après une convalescence toujours longue et au prix de séquelles parfois bien pénibles, ou le malade demeure dans un état végétatif pur et c'est la lutte interminable contre les troubles trophiques, l'infection pulmonaire, les complications cardio-vasculaires, les désordres électrolytiques enfin, alors que sur le plan neurologique on assiste à une dégradation lente des fonctions essentielles menant, parfois en plusieurs mois à une issue fatale.

Mais cette période de réanimation post-opératoire, pour intéressante qu'elle soit, ne rentre pas dans le cadre de notre sujet.

Signalons cependant, à ce propos, que des travaux sont en cours qui tendent à prouver que le 4-HP perfusé dans les suites opératoires réalise un certain effet d'épargne azotée. Des bilans azotés (entrées et sorties) des dosages de protides et urée sanguines permettent d'envisager que cette drogue permet une économie protidique chez des malades dont on connaît les réactions fréquentes de catabolisme intense.

oOo

Nous voudrions, en terminant ce chapitre et à titre d'exemple, présenter une observation qui nous paraît typique. Monsieur Henri A..., 56 ans, entre dans le service le 10.6.62 avec le diagnostic de tumeur temporale droite. L'artériographie confirme l'existence d'une volumineuse prolifération gliale. Les examens de laboratoire révèlent une glycémie à 1,60 g. La tension artérielle est de 17/10. L'E.C.G. montre une certaine hypertrophie ventriculaire gauche et des signes d'insuffisance coronarienne chronique. L'état pulmonaire tant clinique que radiologique est satisfaisant.

Intervention le 14.6.62. Prémédication à 9 h par : prométhazine 50 mg, péthidine 100 mg, mébubarbital 120 mg.

- 10 h 15 - Induction avec 4 grammes de 4-HB, intubation dix minutes plus tard avec 10 cg de penthiobarbital et 50 mg de succicurarium. Adaptation facile au R.P.R. à une fréquence de 18 par minute, avec un volume de gaz de 8 litres par minute, 50 % de protoxyde d'azote. Sommeil de bonne qualité, tube endotrachéal bien toléré.
- 10 h 45 - Incision. Renforcement de l'analgésie par 2 mg de pyrrolamidol. La feuille d'anesthésie montre que la tension s'est stabilisée aux environs de 11 cm de mercure, le pouls à 85 par minute, les téguments sont restés de coloration normale. Un saignement constant a conduit à la transfusion de 4 flacons de 400 ml de sang conservé pendant l'intervention qui a duré 2 h 45.

La ventilation spontanée reprenant 45 secondes après l'arrêt du R.P.R. en fin d'intervention. Elle était de 7,5 litres par minute, cinq minutes après. A ce moment quelques secousses de toux faisaient hâter l'extubation. Le réveil fut rapide, le malade était pleinement conscient à 1 h 30.

Les doses totales furent :

- 4 + 1 grammes de 4-HB
- 10 + 10 cg de penthiobarbital
- 50 mg de succicurarium
- 5 mg de pyrrolamidol
- 25 mg de lévopromazine
- 1,60 gramme de lignocafne

pour une anesthésie de 3 h 15.

Les solutés perfusés furent : 1600 ml de sang conservé,
1000 ml de glucose à 15 % contenant 60 mEq de potassium (lactate)
et 2 grammes de chlorure de calcium.

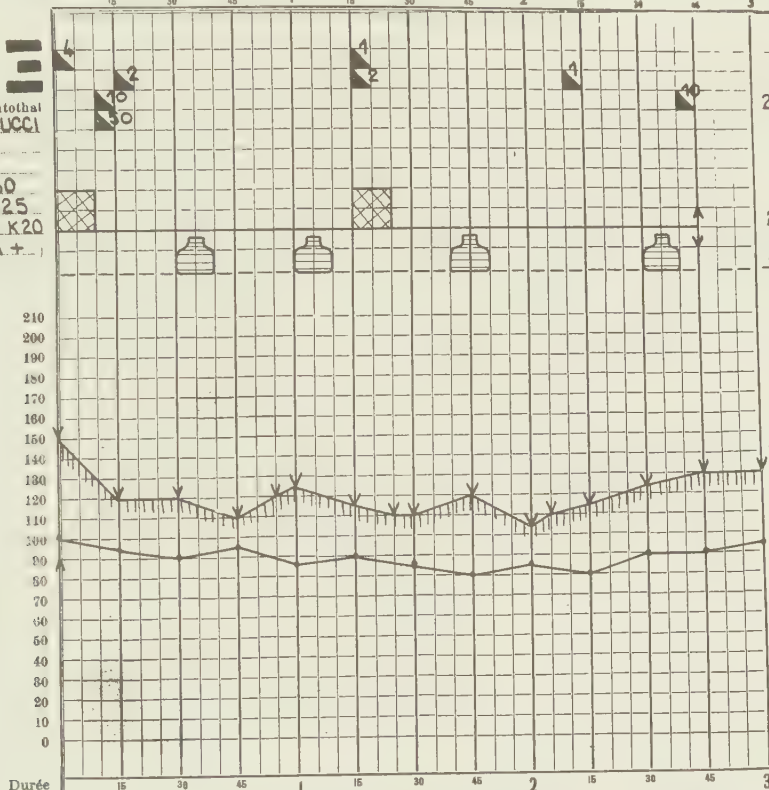
oOo

Date : 14.6.62 Opérateur : D^r TAVERNIER Anesthésiste : D^r KIND
Opération : Diagnostic opératoire : GLIOME TEMPORAL DFC -
Anesthésie : Appareil : R. P. R. Technique :

Anesthésie : 10h15 11h 12h 13h Appareil : R. P. R. Technique :

GAMMA OH
PALFIUM
Pentothal
Curarlsant SUCCI

XYLO 80
NOZINAN 25
LACTATE K20
Sang (Gl. A +)



DOOR TOTAL - 6

59
57.5
2045

2000 ml
1600 ml

TECHNIQUE

Masque.
Sonde orotrach.
- nasotrach.
- dr. M.
Ballonnet
Tamponnement

INCIDENTS

Toux. Vomacem. Mucus. Obstruc. resp. Apné. Dénres-
sion respiratoire. Laryngospasme. Bronchospasme. Saline-
ment. Hémorragie. Convul. Arythmie. Arrêt circulat.
Fibrillation.

RÉVEIL

Réflexes sur tab. : oui/non.
Réveil sur table : oui/non.
Excitation. Vomissements.
Obstruc. resp. Aspiration.
Choc post-opératoire : oui/non

Resp. (Sp. Ass. Cont.)

Vol. porte de sang .

Vol. perfusion

Observations
diverges :

Anesthés. bonne : oui/non. Induct. bonne : oui/non.

R.P.R. = $N = 18$
 $V = 8$ litres.
 $N_2O = 50\%$

ANESTHESIES POUR INTERVENTIONS CRANIO-CEREBRALES

DIVERSES

214 cas

Nous avons réuni dans ce chapitre, des anesthésies disparates pour des interventions qui, sans provoquer de grands délabrements du tissu noble, comportent des risques et des gestes d'importance et de gravité variables allant de la cure chirurgicale d'une ostéite à la découverte et l'exploration de tumeurs dont l'excérèse se révèle impossible, en passant par des lésions d'embarrure qui peuvent être étendues, hémorragiques, choquantes.

Nous avons ainsi groupé :

- 21 grattages osseux
- 18 biopsies
- 17 levées d'embarrures
- 13 ligatures de carotide
- 11 cures de rhinorrhées
- 7 lobotomies
- 61 explorations pour suspicion d'hématome
- 13 découvertes de tumeurs "extirpables"
- 53 interventions diverses.

Dans ce groupe composite certains cas s'apparentent quant à la technique anesthésique, à la chirurgie cérébrale majeure précédemment traitée, d'autres à la chirurgie cérébrale d'urgence, d'autres enfin à une chirurgie mineure pour laquelle on peut proposer le schéma anesthésique suivant :

Prémédication réglée selon l'état du malade et administrée selon l'urgence par voie intra-musculaire ou intra-veineuse.

- Induction avec 2, 3, ou 4 grammes de 4-HB
- Intubation après dix minutes quand le sommeil est de qualité satisfaisante, avec un curare d'action fugace.
- Approfondissement de la narcose si nécessaire avec quelques centigrammes de penthiobarbital.

- Renforcement de l'analgésie et de la protection neuro-végétative avec un mélange de prométhazine 50 mg et de péthidine 100 mg qu'on injecte par doses fractionnées à la seringue.
- Perfusion lente per-opératoire de soluté glucosé hypertonique à 15 % insuliné contenant de la lignocafne à raison de 80 cg pour 500 ml et un sel de potassium (lactate).

Nous obtenons de cette façon une anesthésie assez légère dont les éléments (narcose, analgésie, neuroplégie) sont contrôlables séparément.

La ventilation spontanée est souvent conservée et se fait à travers une valve de Digby-Leigh. Sinon les malades sont adaptés avec une grande facilité à la ventilation artificielle mécanique pendant l'intervention grâce à l'action relachante musculaire du 4-HE ainsi qu'à son effet dépresseur sur le réflexe de HERING-BREUER.

Nous ne présenterons pas de graphique concernant, soit l'âge des malades opérés, soit la durée des interventions, ces données étant trop variables pour cette catégorie d'anesthésies.

Nous avons retrouvé chez tous les malades de ce groupe la bradycardie déjà notée aux chapitres précédents, généralement plus marquée et ce, sans doute, à cause de l'emploi du 4-HE seul associé à une neuroplégie faible. Nous avons maintenant l'habitude de rythmes cardiaques aux alentours de 60 et qui varient peu avec les incitations extérieures douloureuses ou réflexogènes.

Les modifications tensionnelles ont toujours été insignifiantes sous condition d'une compensation rigoureuse des pertes sanguines.

Aucun réveil tardif, une très brève période de désorientation (quelques minutes) au moment de la reprise de conscience, est relativement fréquente. Mais cette reprise survient avec une remarquable rapidité pour peu qu'on ait laissé la narcose s'alléger dans les derniers moments de l'anesthésie.

Aucune complication post-opératoire ne nous a paru relever du mode d'anesthésie ni des drogues employées.

ANESTHESIES POUR UNE CHIRURGIE CEREbraLE D'URGENCE

Ce sont celles qui posent à l'anesthésiste-réanimateur les plus sérieux problèmes. Ceux-ci exigent une solution rapide et adéquate sous peine de conséquences gravissimes.

Les malades qui composent cette série sont presque toujours des traumatisés (85 % d'accidentés de la voie publique) et le premier facteur de gravité est l'état dans lequel ils sont hospitalisés. Tout peut se voir, du coma carus avec des troubles respiratoires et cardio-circulatoires majeurs à l'hémorragie cataclysmique mettant immédiatement la vie du malade en danger.

Il n'y a pas, alors, de possibilité de contrôle d'une tare organique pré-existante qu'elle soit vasculaire (athérome) cardiaque (coronarite) pulmonaire (emphysème) ou métabolique (diabète). Seule compte l'urgence de l'intervention qui permettra peut-être de sauver un mourant.

Des signes cliniques plus ou moins discrets mettront parfois sur la voie d'un diagnostic de localisation des lésions, de toutes façons une artériographie carotidienne est pratiquée dans le but d'affirmer ou d'infirmer les impressions cliniques et de poser les indications opératoires.

Les lésions découvertes sont, elles aussi, extrêmement variables. Nous citerons les plus fréquentes :

- Hématomes extra, vraie, rare urgence chirurgicale à opérer ++, sous-dural ou intra-cérébral.
- Hémorragie intra-ventriculaire.
- Plaies cranio-cérébrales avec fractures multiples, embarrures et esquilles osseuses.
- Contusions cérébrales avec oedème si fréquent chez les traumatisés.

Elles s'associent parfois à des lésions viscérales graves qu'il importe de traiter dans le même temps (rate, rein, poumon, foie).

AGE DES MALADES : Les âges de ces malades se répartissent, comme le montre le schéma, suivant une courbe qui se rapproche assez de celle de la distribution normale des âges dans une

population type, si l'on excepte un "trou" entre 10 et 20 ans. Est-ce un signe de moindre fragilité ou de plus grande prudence à cet âge ? N'est-ce pas tout simplement qu'entre 10 et 20 ans on a appris la vigilance du piéton et pas encore la témérité du chauffeur.

DUREE DES INTERVENTIONS : Ici encore une grande dispersion selon les cas. Le schéma montre que la moyenne se situe entre 1 et 2 heures.

TECHNIQUE : Aucune technique standard ne peut être proposée ici moins qu'ailleurs. Il importe dans tous les cas d'être le moins toxique possible en réduisant au maximum les doses de drogues injectées, en assurant une protection neuro-végétative suffisante et en maintenant à tout prix les fonctions ventilatoire et circulatoire dans des normes acceptables.

Quand le malade est dans un coma vigil, sans désordres neuro-végétatifs, l'anesthésie est réglée avec le 4-HB seul, le plus souvent suffisant à assurer à la fois :

- une narcose peu profonde,
- une adaptation aisée aux moyens mécaniques de ventilation auxquels sont systématiquement soumis tous ces malades.

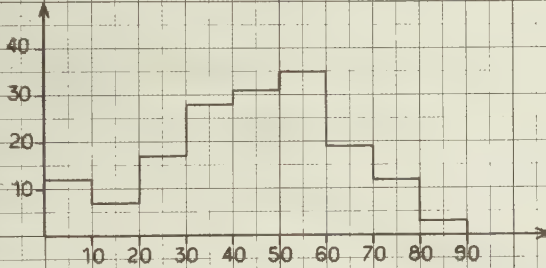
On y adjoint, selon les cas, une neuroplégie minime à base de lévopromazine et de lignocafne à faible doses tant est précaire l'équilibre circulatoire de ces sujets "choqués". Une analgésie poussée est rarement nécessaire, réalisée à l'aide de pyrrolamidol ou de péthidine.

Mais il est des cas où l'intervention de l'anesthésiste doit savoir se borner à une réanimation soigneuse pré, per et post-opératoire. La ventilation artificielle mécanique trouve là ses meilleures indications ; le rétablissement d'une ventilation efficace ou une légère hyperventilation permettent de réduire dans des proportions considérables l'oedème cérébral, soit que les centres bulbaires soient concernés de près ou de loin par les lésions, soit que la mécanique ventilatoire externe soit atteinte par des lésions vertébrales ou médullaires, des fractures multi-costales, un encombrement bronchique, un oedème alvéolaire. L'adaptation du malade à cette ventilation ne sera pas sans poser souvent des problèmes : hyperpnées fréquentes atteignant 40 ou 50 mouvements par minute, difficilement réductibles, et ce n'est pas le moindre intérêt du 4-HB que de permettre plus aisément le conditionnement de tels malades au rythme des respirateurs.

Le problème de l'hématose une fois réglé sous l'angle de la ventilation, reste la question circulatoire.

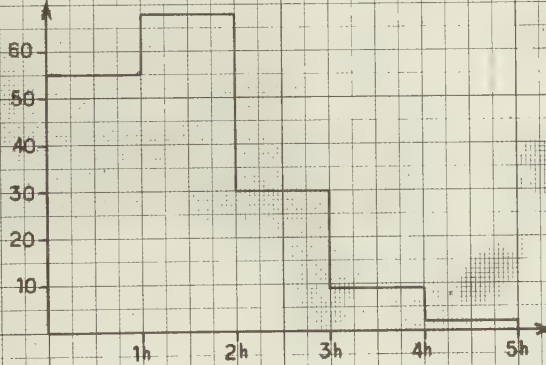
CHIRURGIE CERVEbraLE D'URGENCE

Nb de cas



AGE DES MALADES

Nb de cas



DUREE DE L'INTERVENTION

D'abord la compensation, toujours approximative, des pertes sanguines difficiles à apprécier. Une légère sous-compensation est généralement préférable à la moindre surcharge qui ne peut qu'accroître le risque d'oedème aigu du poumon et d'oedème cérébral.

Ensuite les apports énergétiques (glucose, lévulose) en solutions hypertoniques qui ont une action secondaire toni-cardiaque. Ajoutons éventuellement la corticothérapie intra-veineuse qui compte à son actif de nombreux succès. Quand aux analeptiques cardio-vasculaires et respiratoires nous n'en avons jamais trouvé l'indication.

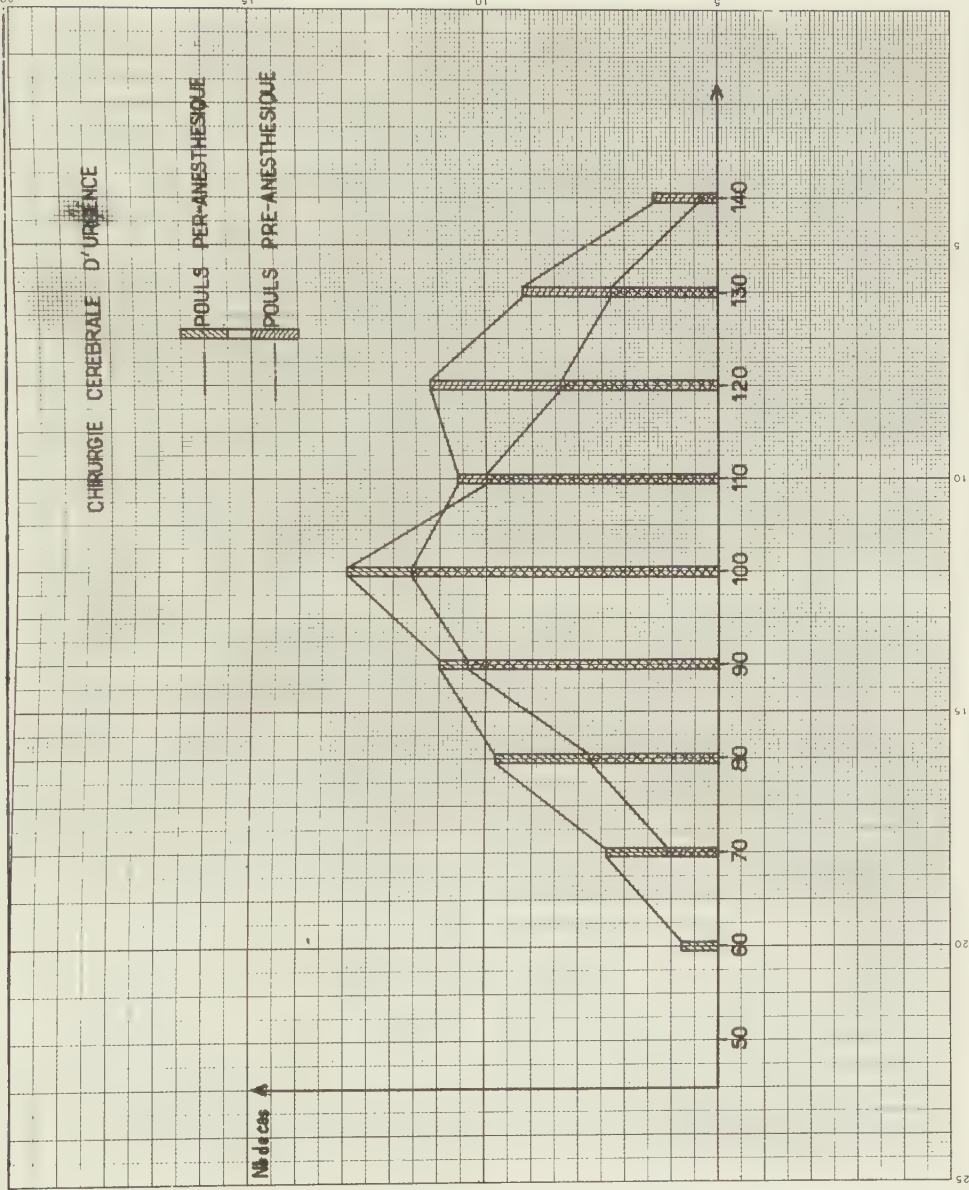
oOo

CHIRURGIE CERVEBALE D'URGENCE

POULS PER-ANESTHESIQUE

POULS PRE-ANESTHESIQUE

N° de cas A



ANESTHESIE POUR LA NEURO-CHIRURGIE CHEZ L'ENFANT

42 cas

L'anesthésie au 4-HB chez l'enfant présente de telles particularités que nous avons préféré isoler tous les cas pour les étudier séparément. C'est très artificiellement que nous avons fixé à 6 ans la limite supérieure d'âge, mais il semble bien que jusqu'à cet âge les réactions au 4-HB sont très différentes de celles de l'adulte.

Il s'agit dans ces 42 cas d'interventions extrêmement différentes ; quelques une très simples : 3 ostéites, 4 embarrures, d'autres graves et de pronostic sombre : 8 tumeurs malignes (la plupart situées dans la fosse postérieure), avec entre ces deux extrêmes : 18 hématomes, 4 suspicions d'hématome, 7 hypertensions intra-craniennes (hydrocéphalies) par blocage de la circulation du L.C.R.

Le plus jeune de ces malades avait 3 mois et demi, 17 avaient moins de un an.

Nous ne parlerons pas de la durée des interventions, celle-ci étant trop variable et n'ayant que peu de répercussions sur la technique anesthésique.

TECHNIQUE : La prémédication est fonction quand aux doses de l'état du malade et de son poids ; elle comprend le plus souvent :

- prométhazine : 1 à 2 mg par kg
- gardénal sodique : 0,5 à 1 cg par kg jusqu'à 10 kg de poids corporel
- chlorpromazine : 0,5 à 1 mg par kg.

En associant ainsi un antihistaminique, un hypnotique, et un vago et sympatho-lytique, nous voyons arriver en salle d'anesthésie des enfants somnolents que n'effrayent pas la vue d'une seringue et qui supportent bien la piqure intra-veineuse faite avec une aiguille épicroanienne.

L'anesthésie, et c'est la première particularité, est réalisée à l'aide du 4-HB seul, suffisant dans la plupart des cas pour obtenir une anesthésie chirurgicale. Les doses, ainsi que nous l'avons indiqué au chapitre posologie, sont notablement plus importantes que pour l'adulte. Elles varient entre 80 et 100 mg par kg de poids corporel, injectés en une fois.

L'établissement du sommeil est alors remarquable pour plusieurs raisons : il survient sans temps de latence, presque instantanément, il s'approfondit très rapidement (2 à 5 minutes), il s'accompagne d'une hypotonie musculaire généralisée, il n'y a pas de dépression respiratoire ainsi que le signalent G. BARRIER, DAVID M. et J. GAILLEMAIN dans deux publications récentes concernant les effets du 4-HB sur le nouveau-né.

Les réflexes nociceptifs sont fortement déprimés, la canule de GUEDEL est bien supportée après quelques minutes sans que nous ayons jamais vu se produire le moindre spasme glottique.

L'hypotonie des muscles du larynx est telle que la glotte apparaît béante 5 minutes après l'injection, rendant possible l'intubation grâce à une légère anesthésie locale. La sonde endo-trachéale est ensuite très bien tolérée.

L'anesthésie atteint généralement avec cette unique injection un stade suffisant pour permettre sans adjuvants une intervention chirurgicale d'une durée inférieure à une heure. Au delà il faut procéder à l'injection d'une nouvelle dose, efficace en 1 à 2 minutes, égale à la moitié de celle de l'induction. L'approfondissement ou la prolongation de la narcose peuvent aussi être obtenus par : l'adjonction de protoxyde d'azote à l'oxygène inhalé, l'association d'une neuroplégie minime, à base de lignocaine à raison de 1 à 2 cg par kg.

Le plus souvent, durant ces interventions, la ventilation spontanée a été conservée ; ce n'est que dans les cas où l'on craignait des désordres respiratoires d'origine centrale que les malades ont été maintenus sous ventilation artificielle.

Nous n'avons aucun accident per-opératoire à rapporter dans ce chapitre. Il nous faut signaler que nous avons retrouvé chez les enfants les effets bradycardisants du 4-HB mais sans doute de façon moins nette que chez les adultes.

Nous voudrions illustrer cette technique en présentant deux observations : l'une concerne un nourrisson de 4 mois dont l'intervention pour évacuation d'un hématome a duré 2 h 1/2, l'autre d'un enfant de 4 ans pour une tumeur de la fosse postérieure qui est resté 2 heures sur la table d'opération.

ENFANT H... BERNARD 4 mois - 7 Kgs. 800.

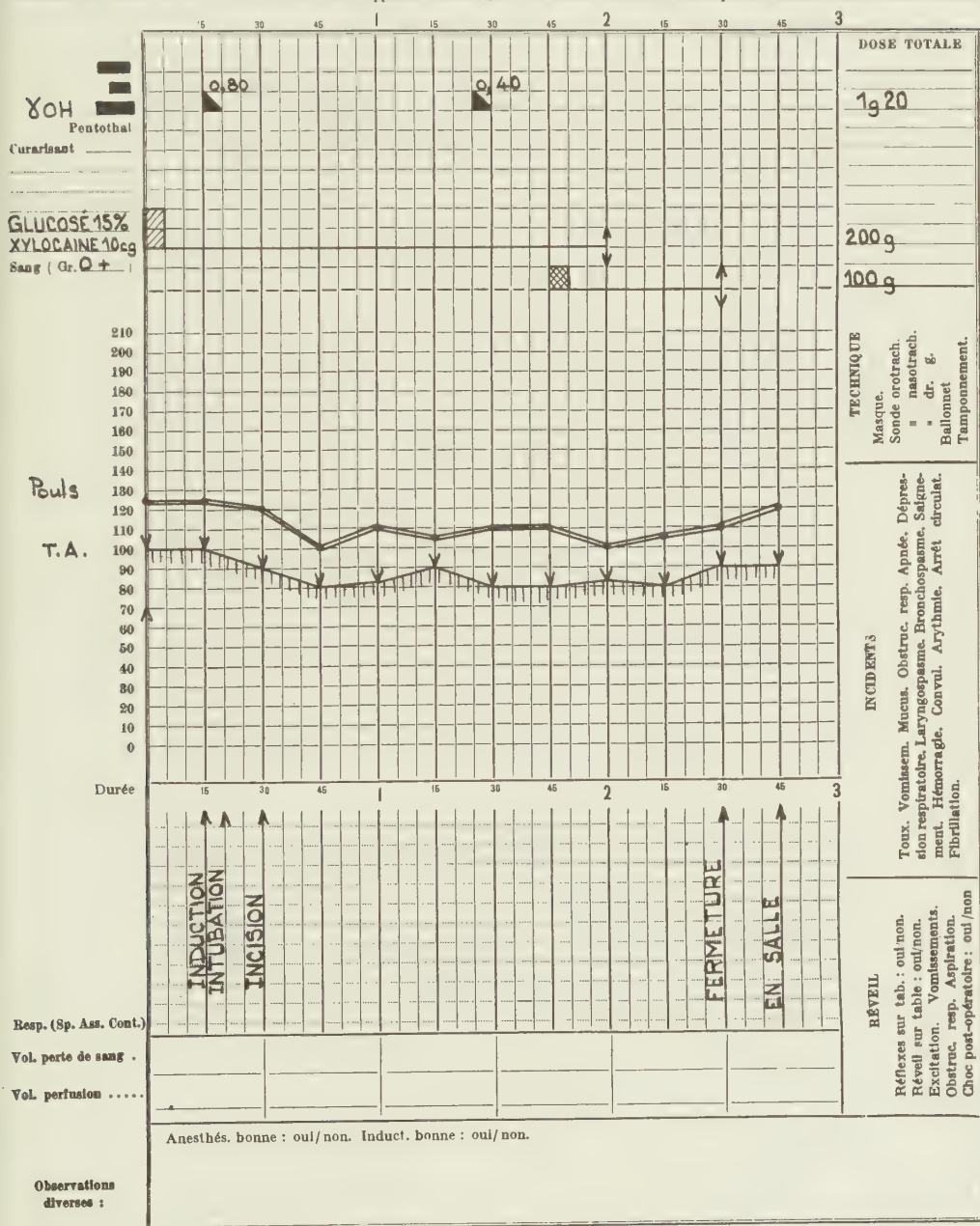
Date : 17.1.62 Opérateur : Dr HOUDART Anesthésiste : Dr LABORIT Réanimateur :

Opération : VALVE

Diagnostic opératoire :

Anesthésie : Appareil : DIGBY-LEIGH

Technique :



Resp. (Sp. Ass. Cont.)

Vol. perte de sang .

Vol. perfusion

Anesthés. bonne : oui/non. Induct. bonne : oui/non.

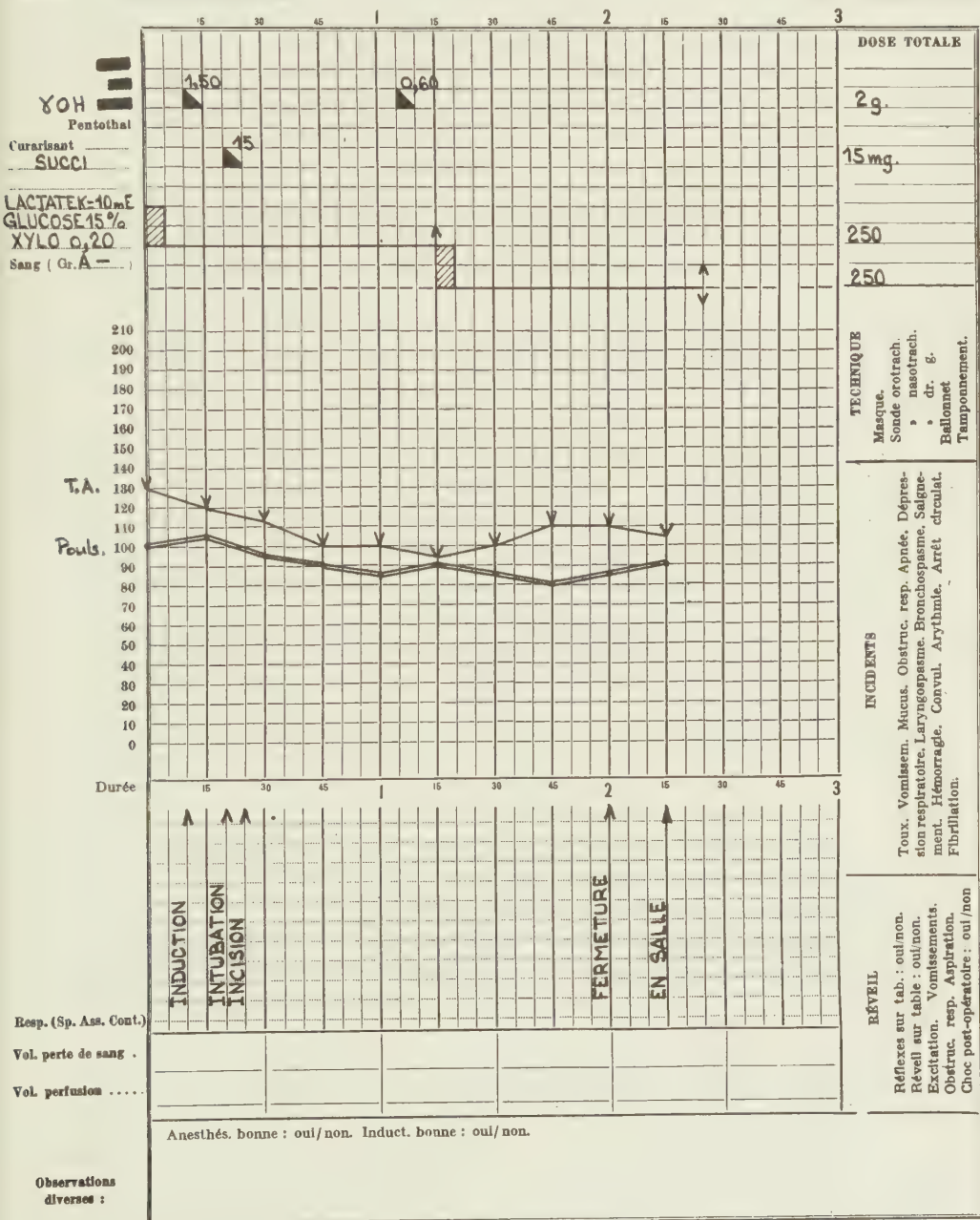
Observations
diverses :

ENFANT M..... JEAN-CLAUDE 4 ans - 14 Kgs.

Date : 3-5-62 Opérateur : D^r LE BESNERAIS Anesthésiste : D^r KIND Réanimateur :

Opération : T. FOSSE POST. Diagnostic opératoire :

Anesthésie : Appareil : DIGBY-LEIGH Technique :



QUALITES ET INCONVENIENTS DU 4-HB

EN ANESTHESIOLOGIE

A la lumière de cette expérience clinique d'un an, que nous avons rapportée, nous pouvons essayer de définir quelles sont les qualités et les inconvénients de l'emploi du 4-HB.

Tout d'abord les qualités qui apparaissent sur le plan biologique : Index thérapeutique élevé

Absence de perturbation des métabolismes oxydatifs (pas de diminution de la consommation d'oxygène) nous paraissent confirmées sur le plan clinique : aucun retard à l'élimination, pas de sommeil prolongé, de réveil tardif, de désorientation temporo-spatiale durable. Il n'a jamais été rapporté de cas d'intoxication humaine par le 4-HB. Il faut d'ailleurs atteindre, en expérimentation animale, des doses impensables en clinique (1 à 2 g/kg) pour voir survenir des dépressions graves. L'absence totale de corps cétoniques dans les urines après injection de 4-HB fait penser que ce corps ne subit pas la bêta-oxydation typique des lipides à longue chaîne. Aucune altération clinique ou biologique du tissu rénal ou hépatique n'ont jamais été signalées. La diurèse est toujours conservée.

Ajoutons à ces qualités fondamentales d'atotoxicité :

- La narcose légère, stable et bien maniable que procure le 4-HB. Cette légèreté nous paraissant plus une qualité qu'un inconvénient tant sont devenues maniables les drogues à action neuroplégique ou analgésique qui nous permettront éventuellement de compléter son action.

- L'absence de dépression respiratoire due à la conservation intégrale de la sensibilité des centres et récepteurs périphériques au taux du CO₂ sanguin ; ce facteur de sécurité nous paraît une garantie essentielle.

- L'absence de dépression myocardique dont témoigne expérimentalement la constance du débit cardiaque, et cliniquement la stabilité de la tension artérielle, le bon remplissage capillaire périphérique, la coloration toujours rassurante des téguments, l'ex-

crétion rénale non perturbée enfin.

- L'hypotonie remarquable du carrefour laryngo-pharyngé, à l'origine d'une hyporéflexie glottique très appréciable.

- La facilité avec laquelle les malades endormis avec le 4-HB sont adaptés au rythme d'un respirateur artificiel malgré une ventilation spontanée conservée, permettant ainsi des ventilations efficaces facilitant la réduction de l'oedème cérébral.

- Dernier avantage enfin, non encore complètement démontré ni expliqué : l'épargne protidique réalisée par les perfusions continues de 4-HB pendant les phases de catabolisme azoté intense si fréquentes en neuro-chirurgie.

Les inconvénients qui nous paraissent devoir être signalés sont la bradycardie et l'hypokaliémie.

L'hypokaliémie est constante, elle reste peu marquée quand on injecte le produit seul. Par contre, elle devient parfois inquiétante quand on associe au 4-HB des drogues dont l'action se fait dans le même sens et qui se potentialisent : neuroplégie, solutés hypertoniques de glucose insulinés. On peut voir des kaliémies atteindre 2 ou 3 mEq sans être alerté par le moindre signe clinique mais qui sont décelables avec l'E.C.G. per-opératoire. C'est dire la nécessité de parer systématiquement à cette chute de la kaliémie lorsque plusieurs facteurs la déterminent, en adjoignant aux perfusions per-opératoires des sels de potassium. Nous perfusions ainsi régulièrement dans le flacon de neuroplégie, en l'absence de toute tare rénale grave, 20 à 30 mEq de cet électrolyte sous la forme de son sel de lactate ou de gluconate. De cette façon nous ne sommes jamais inquiétés par des kaliémies per ou post-opératoires trop basses.

Quand à la bradycardie, nous la signalons au chapitre des inconvénients pour dire que ce n'en fut jamais un. Le plus souvent elle reste modérée, rassurante, aux alentours de 60 par minute, et l'E.C.G. montre un allongement proportionnel de tous les complexes. Parfois trop importante, elle est toujours partiellement corrigible grâce aux sels de potassium et aux vagolytiques.

Nous voudrions signaler, en terminant, les contre-indications que donne le fabricant du 4-HB :

- Hypertension sévère
- Troubles graves de la conduction intra-cardiaque
- Cathétérismes intra-cardiaques
- Epilepsie non traitée

- Délires d'origine alcoolique

Mais nous devons ajouter que notre expérience personnelle ne confirme pas absolument toutes ces contre-indications. L'hypertendu grave pose, quel que soit l'anesthésique choisi, des problèmes de stabilité tensionnelle auxquels nous avons pu faire face avec le 4-HB dans deux cas d'hypertension avec maxima au dessus de 20 cm de mercure. Ni l'épilepsie non traitée, ni les délires d'origine alcoolique ne nous semblent constituer une contre-indication formelle à l'emploi du 4-HB mais il va de soi que le S.C.T.Z. reste le médicament de choix de l'état de mal et que l'hydroxydione garde tout son intérêt dans la cure des vrais délires alcooliques.

oOo

VALEUR DES HYPOTHESES THEORIQUES

A LA LUMIERE DES RESULTATS CLINIQUES

Il nous faut envisager maintenant, avec l'expérience clinique que nous avons du 4-HB, dans quelle mesure les théories des chercheurs qui l'ont inventé semblent confirmées.

La première hypothèse, basée sur l'analogie chimique entre GABA et 4-HB, postulait que ce dernier avait une action dépressive sur les "Stretch-receptors" périphériques et que cette dépression induisait le sommeil et ses qualités quasi-physiologiques. A condition d'admettre cette analogie, les actions du 4-HB sur le réflexe de BAINBRIDGE et de HERING-BREUER se conçoivent aisément. Mais on doit pour cela admettre l'extension de la notion de "Stretch-receptor" d'habitude réservée aux organes sensibles à la traction des faisceaux neuro-musculaires. En fait les organes sensibles à la distension alvéolaire ou à la pression veineuse de retour semblent de structure très comparable.

Mais le sommeil n'est pas purement induit par une diminution des influx d'origine périphérique, il existe une inhibition centrale que DROUET et coll. ont retrouvé au niveau médullaire, que BERTHARION démontre en étudiant les modifications des potentiels évoqués, que SCHNEIDER analyse enfin dans son étude des tracés électro-encéphalographiques sous 4-HB. Le type d'action qu'il définit permet de comprendre la genèse des clonies musculaires constatées lors de l'induction.

Ainsi cette première hypothèse permet de bien comprendre quelques une des manifestations observées sous 4-HB : La bradycardie, tant dans son aspect électro-cardiographique que dans son allure clinique et dans ses réactions à la thérapeutique ; la bradypnée aussi dans son aspect particulier de rythme respiratoire périodique que l'on explique bien si l'on admet une dépression du réflexe de HERING-BREUER et une conservation intégrale de la sensibilité des chémo-récepteurs.

La seconde hypothèse, métabolique, entre dans le cadre plus général d'une théorie dite "d'orientation des voies métaboliques". Cette théorie postule que le glucose-6-phosphate peut être dégradé dans l'organisme selon deux voies mais que l'orientation dans

l'une ou l'autre voie n'est pas laissée au jeu du hasard. Un système complexe de coenzymes sert de régulateur. Dans ce système, le rapport $\frac{\text{TPN-H}}{\text{TPN}}$ semble avoir un rôle prépondérant : il règle l'entrée du glucose-6-phosphate soit dans la voie d'EMBDEN-MEYERHOFF-KREBS si le TPN-H est en excès soit dans la voie des pentoses si le TPN est plus abondant. D'autres agents à action enzymatique peuvent modifier ce système qui est dit "homéostasique ouvert". On voit donc que l'orientation métabolique d'une cellule ou d'un groupe cellulaire sera fonction du matériel enzymatique qu'elle possède.

On en arrive ainsi à la conception d'organes que leur constitution oriente naturellement vers l'une ou l'autre voie de dégradation du glucose. H. LABORIT définit de cette façon une série d'organes "pentose-plus" (structure de type A) dont font partie les fibres musculaires lisses, les cellules du cortex cérébral et celles du pace-maker cardiaque tandis que d'autres sont définis comme "EMK plus" (structure de type B) tels que les fibres musculaires striées, les fibres myocardiques et les cellules de la réticulée.

Dans cette théorie générale du métabolisme cellulaire le 4-HB joue un rôle d'orientation vers la voie des pentoses par une baisse du rapport $\frac{\text{TPN-H}}{\text{TPN}}$. Cette voie assurerait la repolarisation cellulaire, la rentrée du potassium extra-cellulaire, l'inhibition et le sommeil. Mais il va de soi que cette orientation n'est possible que dans les structures où la voie des pentoses est prédominante.

On peut ainsi s'expliquer l'inhibition des structures corticales celle des "Stretch-receptors", l'hypokaliémie, l'hyper-excitabilité, par sur-polarisation, responsable des clonies alors que la fibre musculaire striée elle-même est indemne.

Il reste que par un tel mécanisme on ne peut expliquer de façon satisfaisante la bradycardie car les cellules du pace-maker, hyper-excitables, devraient entraîner une tachycardie. Il faut alors admettre que la dépression du réflexe de BAINBRIDGE supprime l'hyper-excitabilité du pace-maker cardiaque ?

Chacune des deux hypothèses d'action du 4-HB permet ainsi de s'expliquer une partie des effets de la drogue, mais sans doute la vérité est-elle au-delà !

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté 1 270 cas d'anesthésies au 4-HB représentant une année de travail dans un service de neuro-chirurgie parisien. Ces anesthésies pour des interventions de gravité très différentes, ont été obtenues, soit avec le 4-HB seul, soit en association avec des drogues à action neuroplégique ou analgésique. Les inconvénients signalés sont facilement évitables et minimes en regard des avantages. Les résultats nous paraissent satisfaisants, tant par la qualité du sommeil obtenu que par l'absence de toxicité du produit. Cette atoxicité, confirmée par l'utilisation clinique quotidienne, provient vraisemblablement de l'action métabolique très particulière du 4-HB. La narcose obtenue semble n'être qu'une des manifestations d'une mise au repos métabolique généralisée, réalisant une "restauration" cellulaire comparable à celle que procure le sommeil naturel.

Ces résultats nous font conclure que l'indication type en neuro-chirurgie est l'intervention longue chez un malade âgé, fatigué, pour lequel on désire une narcose assez peu profonde, qu'on pourra compléter en fonction des besoins avec une neuroplégie et une analgésie, et qui permettra une bonne adaptation au respirateur artificiel dont nous usons avec facilité à cause de la sécurité qu'il nous donne. Une autre bonne indication est celle du nourrisson ou de l'enfant jeune pour lesquels le 4-HB à dose suffisante réalise une anesthésie chirurgicale de qualité.

On peut d'ailleurs étendre les indications de l'anesthésie au 4-HB à tous les cas où l'on désire une narcose pure, atoxique, sans dépression respiratoire, avec une ventilation artificielle facilement obtenue et une certaine mise au repos métabolique.

C'est ainsi qu'on a pu l'employer avec succès pour :

- La chirurgie thoracique,
- La chirurgie obstétricale,
- La chirurgie de l'hypertension portale,
- La chirurgie gériatrique,
- La chirurgie infantile enfin.

Car, si le 4-HP est agréable à manier chez l'adulte sain, en chirurgie courante, c'est quand l'anesthésie difficile, sur terrain dangereux, demande à être décomposée en ses principaux constituants, qu'il prend place parmi les meilleurs narcotiques.

oOo

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :

M. J. BAUMANN

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

- BIBLIOGRAPHIE -

- ALANO J., HAUSER F., HEROLD M. et CAHN J. (1961)
Recherche sur la prolongation du temps de survie du cer-
veau par le 4-hydroxy-butyrate de sodium sous anoxie as-
phyxique chez le lapin.
C.R.Soc. Biol. 155, 3 : 461-464.
- BARRIER G. (1963)
Première utilisation du 4-hydroxy-butyrate de sodium en
obstétrique.
An. Anest. Fr. 1, 1 : 11-14
- BARTHELEMY L., LABORIT H. et PERRIMOND-TROUCHET
R. (1960)
Etude de l'action du 4-hydroxy-butyrate de sodium sur les
convulsions hyperoxiques de la souris.
Agressologie 1, 6 : 601-603.
- BERTHARION C., et LABORIT H. (1962)
Etude stéréotaxique des potentiels évoqués sous 4-hydroxy-
butyrate de sodium.
Agressologie 3, 3 : 489-496.
- BLUMENFELD R. et SUNTAY G. (1963)
Na-4-hydroxy-butyric acid. A new anesthetic adjuvant.
- BRUE F., LABORIT H. et BARON C. (1961)
A propos de l'action du 4-hydroxy-butyrate de sodium sur
la pression artérielle chez le lapin. Hypothèse d'une inhi-
bition des baro-récepteurs vasculaires.
Agressologie 2, 6 : 635-640.
- CAHN J., ALANO J., BAMBERGER I., GEORGES G., HAUSER
F., HELBECQUE C., HEROLD H. et KABACOFF O. (1960)
Etude pharmacologique préliminaire comparée du 4-hydro-
xy-butyrate de sodium et des formes D et L de la 1-hydro-
xy-22-diméthyl-4-butyrolactone.
Agressologie 1, 6 : 605-623.

- CAHN J., HEROLD M. et GARRE N. (1961)
Recherches sur la prolongation du temps de fonction du
coeur par le 4-hydroxy-butyrate de sodium chez la souris
curarisée.
C.R. Soc. Biol. 155 : 257-261
- du CAILAR J. et HERAIL J. (1962)
Le 4-hydroxy-butyrate de sodium en chirurgie cardio-vas-
culaire.
Agressologie 3, 2 : 209-216.
- CAMPAN L. et DEBAUGES M.P. (1962)
Narcose au GAMMA-OH avec réveil provoqué à l'A.E.T.
pour certaines interventions fonctionnelles sur le cerveau.
Agressologie 3, 5 : 665-666.
- CAMPAN L. et ESPAGNO M.T. (1961)
Essai du 4-hydroxy-butyrate de sodium en narco-analgésie.
Agressologie 2, 3 : 283-293.
- CHARTIER M., BARRIER G. et HIDDEN J. (1963)
Première utilisation du 4-hydroxy-butyrate de sodium en
obstétrique.
Communication à la société nationale d'obstétrique et de
gynécologie- Groupement de Paris (à paraître)
- DANA M., BARON C., et LABORIT H. (1962)
Action radio-protectrice du GAMMA-OH (note préliminaire)
Agressologie 3, 3 : 497-506.
- DANON-BOILEAU H., LAVYTRY S., LAB P., RUFFIOT S. et
LABORIT H. (1962)
Utilisation en psychiatrie du GAMMA-OH.
Presse Med. 70 : 2205-2207.
- DAVID M. et GAILLEMAIN J. (1963)
Le GAMMA-OH en anesthésie obstétricale (césariennes)
An. Anest. Fr. 1, 1 : 15-18.
- DRAKONTIDES A.B., SCHNEIDER J.A. et FUNDREBURK W.H.
(1962)
Some effects of Na-hydroxy-butyrate on the central nervous
system.
J. of pharmacology and exp. medecine.
- DROUET J. et LABORIT H. (1962)
Reflexe mono-synaptique et 4-hydroxy-butyrate de sodium.
Agressologie 3, 3 : 481-488.

GERARD J. et WEBER B. (1961)

Action du glucose sur le sommeil et la cétonurie provoquée par le 4-hydroxy-butyrate de Na chez le 1^{er} rat en jeûne.
Agressologie 2, 3 : 211-214.

HEROLD M., KABACOFF O. et CAHN J. (1961)

Recherches sur la prolongation du temps de fonction du coeur par le 4-hydroxy-butyrate de sodium chez la souris curarisée.
Agressologie 2, 5 : 551-554.

HEROLD M., MATHIAS C., BARRE N., GAUTIER E., KABACOFF O. et CAHN J. (1962)

Lipides et 4 hydroxy-butyrate de sodium.
A paraître dans Agressologie.
Résumé dans : Rapports du 12^{ème} Congrès d'Anesthésiologie.

JOUANY J.M., GERARD J., BROUSSELE B., REYNIER M., ORSETTI A., VERMUTH C. et BARON C. (1960)

Pharmacologie comparée des sels de l'acide butyrique et de l'acide 4-hydroxy-butyrique.
Agressologie 1, 4 : 417-427.

JOUANY J.M., GERARD J., WEBER B. et LABORIT H. (1961)

Interférence de certains agents pharmacologiques sur l'établissement et les caractères du sommeil provoqués par l'acide 4-hydroxy-butyrique.
Agressologie 2, 1 : 45-47.

JOUANY J.M., GERARD J. et LABORIT H. (1960)

Comparaison des actions hypnogènes et protectrice vis-à-vis de certains agents convulsivants des sels de sodium, des acides butyriques et 4-hydroxy-butyrique.
C.R. Soc. Biol. 154 : 1206-1209.

JOUVET M., CIER A., MOUNIER D. et VALATY J.L. (1961)

Effets du 4-Butyrolactone et du 4-hydroxy-butyrate de sodium sur l'E.E.G. et le comportement du chat.
C.R. Soc. Biol. 155 : 1313-1316.

LABORIT G., KIND A. (1961)

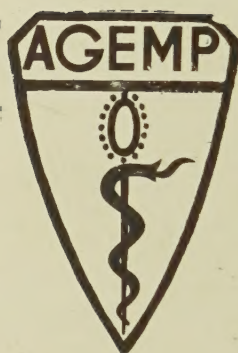
Une utilisation particulière du 4-hydroxy-butyrate de sodium.
Agressologie 2, 5 : 543-547.

LABORIT G., KIND A. et de LEON REGIL C. (1961)

220 cas d'anesthésie en neuro-chirurgie avec le 4-hydroxy-butyrate de sodium.
Presse Med. 69 : 1216-1217.

- LABORIT G., KIND A. et HOUDART R. (1962)
Le GAMMA-OH en anesthésie neuro-chirurgicale.
Neuro-chirurgie 8, 1 : 104-107.
- LABORIT G., LARCAN A. et KIND A. (1962)
Etude Electro-cardiographique du 4-hydroxy-butyrate de sodium.
A paraître dans Agressologie.
Résumé dans : Rapports du 12^e Congrès d'Anesthésiologie.
- LABORIT H. et BRUE F. (1962)
Structure métabolique et fonction contractile. Mécanisme d'action des médiateurs chimiques.
Presse Med. 19 : 917-920.
- LABORIT H., BRUE F., JOUANY J.M., GERARD J., et WEBER B. (1961)
Mécanisme d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement.
Presse Med. 69 : 717-720.
- LABORIT H., BUCHARD F., LABORIT G., KIND A. et WEBER B. (1960)
Emploi du 4-hydroxy-butyrate de sodium en anesthésie et en réanimation.
Agressologie 1, 5 : 549-560.
- LABORIT H., JOUANY J.M., GERARD J., et FABIANI F. (1960)
Première note clinique sur l'emploi d'un corps voisin du GABA en anesthésiologie et en psycho-pharmacologie.
2^e Congrès International de Neuropsychopharmacologie. (Bâle).
- LABORIT H., JOUANY J.M., GERARD J. et FABIANI F. (1960)
Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4-hydroxy-butyrate de sodium.
Agressologie 1, 4 : 397-406.
- LABORIT H., JOUANY J.M., GERARD J. et FABIANI F. (1960)
Résumé d'une étude expérimentale et clinique sur un substrat métabolique à action centrale inhibitrice : le 4-hydroxy-butyrate de sodium.
Presse Med. 68 : 1897-1869.
- LABORIT H., WEBER B., GERARD J. et JOUANY J.M.
Epargne protidique due à l'administration du 4-hydroxy-butyrate de sodium au cours du jeûne chez le rat.
Presse Med. 69 : 358.

- LANGLOIS M., LACROTTE J. et FERRIER J. (1960)
Action du 4 hydroxy-butyrat de sodium sur les syndromes
névrotiques et psychotiques avec agitation psychomotrice.
Agressologie 1, 4 : 431-433.
- REYNIER M., ARDISSON H., DANOY B. et LABORIT H. (1963)
Variations du taux du potassium plasmatique du sang con-
servé en présence de 4-hydroxy-butyrat de sodium.
A paraître dans Agressologie.
- REYNIER M., BROUSSE B., DROUET J., et LABORIT H.
(1963).
Effets comparés des perfusions de glucose seul et le glu-
cose associé au 4-hydroxy-butyrat de sodium avec ou
sans carnitine sur la survie du lapin soumis au jeûne.
A paraître dans Agressologie.
- ROSENGARTEN H. (1962)
Le 4-hydroxy-butyrat de sodium en chirurgie gériatrique.
Comm. du 1^o Congrès Européen d'anesthésiologie 1 (65).
- ROSENGARTEN H.
Etude de quelques valeurs sériques au cours de l'anesthé-
sie au 4-hydroxy-butyrat de sodium.
Comm. du 12^e Congrès d'Anesthésiologie.
A paraître dans Agressologie.
- SCHNEIDER J. (1962)
Etude expérimentale et clinique électro-encéphalographique
sous GAMMA-OH.
Agressologie 3, 6 :
- SEEBACHER J. (1962)
Essai d'un nouveau narcotique ; le 4-hydroxy-butyrat de
sodium en chirurgie générale.
Thèse Paris.
- WEBER B. (1961)
Effet d'épargne protidique du 4-hydroxy-butyrat de sodium.
Agressologie 2, 5 : 533-541.
-



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante

PARIS V^e

Téléphone : ODÉon 58-90